

Travail du Laboratoire de Pharmacie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES GLANDES SURRÉNALES
ET DES PRODUITS OPOTHÉRAPIQUES
SURRÉNALIENS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 7 Avril 1927

PAR

Pierre GOJON

Pharmacien de 1^{re} classe

Interne en pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Né à CHATILLON-DE-MICHAILLE (Ain), le 7 Avril 1900



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES GLANDES SURRÉNALES
ET DES
PRODUITS OPOTHÉRAPIQUES SURRENALIENS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 115

Travail du Laboratoire de Pharmacie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES GLANDES SURRÉNALES
ET DES PRODUITS OPOTHÉRAPIQUES
SURRÉNALIENS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 7 Avril 1927

PAR

Pierre GOJON

Pharmacien de 1^{re} classe

Interne en pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Né à CHATILLON-DE-MICHAILLE (Ain), le 7 Avril 1900



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), ROQUE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	PIC
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	X.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie Interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	ETIENNE-MARTIN
Pharmacie,	COURMONT (P.)
	SAVY
	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — — Chimie minérale	BARRAL
— — — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET	DUFOURT.
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André)	DUMAS.
SARVONAT	BONNET	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE.
FLORENCE (G.)	RHENTER	MOEL	MANCEAU.
ROCHAIX	MAZEL	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
CORDIER (V.)	SANTY	DEVIC.	ROCHET (Ph.).
			WERTHEIMER.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. LEULIER, président ; FAVRE, assesseur

FLORENCE G. et MANCEAU, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

Trop tôt ravi à mon affection, je
dédie ce modeste travail. Qu'il reste
toujours pour moi le modèle de la
haute conscience professionnelle et de
l'inaltérable bonté.

A MA MÈRE

Dont l'inlassable dévouement aux heures difficiles fut pour moi le plus grand soutien. Qu'elle trouve ici l'hommage de ma reconnaissance émue.

A MON ONCLE

A MONSIEUR M. GAILLARD ET A SA FAMILLE

Hommage reconnaissant.

A MES AMIS

Les internes en pharmacie des Hôpitaux

MEIS ET AMICIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER
Chevalier de la Légion d'honneur
Professeur de Pharmacie

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. FAVRE
Chevalier de la Légion d'honneur
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. FLORENCE
Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MANCEAU

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

AVANT-PROPOS

Parvenus au terme de notre scolarité, ce n'est pas sans une certaine nostalgie que nous voyons s'achever notre vie d'étudiant ; et il nous est doux d'exprimer ici notre respectueuse reconnaissance envers nos maîtres de la Faculté de Médecine et de Pharmacie, que nous avons connus pendant nos années d'études.

Nous remercions tout particulièrement notre maître, M. le Professeur Leulier de l'accueil bienveillant qu'il n'a cessé de nous témoigner au cours de nos travaux, dans son laboratoire.

Nous ne saurions non plus oublier nos années passées à l'internat en pharmacie de l'Hôtel-Dieu, dans les services de médecine de MM. les Professeurs Courmont et Favre. La constante sollicitude de ces maîtres, nous a profondément touché et nous leur exprimons ici toute notre gratitude.

Nous adressons nos remerciements les plus sincères à M. Boulud, pharmacien des Hôpitaux, qui nous a toujours assuré son concours le plus désintéressé et donné ses conseils éclairés, alors qu'au dé-

but de notre internat, nous eûmes l'occasion de travailler plusieurs mois auprès de lui, dans le laboratoire de M. le Professeur Roque.

Et nous associons à ces mêmes sentiments de gratitude MM. Métroz, Rizard, Chambon et Fouillouze, pharmaciens des Hôpitaux.

Nous ne voudrions pas oublier tous ceux, qui, de près ou de loin, ont bien voulu généreusement nous seconder dans notre travail, et, à cette occasion, nos remerciements vont en particulier à M. O. Rolland, pharmacien-directeur des Laboratoires Ciba, dont l'amabilité à notre égard n'eut d'égal que l'empressement à nous rendre service.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES GLANDES SURRÉNALES
ET DES
PRODUITS OPOTHÉRAPIQUES SURRENALIENS

HISTORIQUE

En 1716, l'Académie des Sciences de Bordeaux avait proposé, pour sujet de Concours : « Quel est l'usage des glandes surrénales ? » MONTESQUIEU fut chargé du rapport. Ce travail, où l'on retrouve les grandes qualités de style et de jugement qui caractérisent l'auteur de *l'Esprit des Lois*, renferme, sur l'histoire des capsules surrénales, des données si originales, si spirituelles, que nous ne croyons pouvoir mieux faire que d'en citer quelques passages.

« Les uns, dit-il, ont pensé que ces capsules avaient
« été mises là pour soutenir le ventricule qui aurait
« trop porté sur les émulgentes ; d'autres, pour affer-
« mir le plexus nerveux qui les touche ; préjugés
« échappés des anciens, qui ignoraient l'usage des
« glandes.

« Gaspard Bartholin est le premier qui, leur ôtant
« une fonction si basse, les a rendues plus dignes de
« l'attention des savants. Il croit qu'une humeur qu'il

« appelle atrabile est conservée dans leur cavité ; il
« croit qu'il y a une communication de ces capsules
« aux reins, auxquels cette humeur atrabilaire sert
« pour le délaïement des urines.

Puis, après avoir exposé ainsi les opinions soutenues avant le concours de l'Académie, Montesquieu analyse les différents mémoires présentés à la docte société.

« Nous avons trouvé un auteur qui admet deux
« espèces de bile : l'une grossière, qui se sépare dans
« le foie ; l'autre, plus subtile, qui se sépare dans les
« reins, avec l'aide d'un ferment qui coule des capsules par des conduits que nous ignorons, et que
« nous sommes menacés d'ignorer toujours.

« Un autre, nous décrit deux petits canaux qui portent les liqueurs de la cavité de la capsule dans la
« veine qui lui est propre : cette humeur, que bien
« des expériences nous font juger alcaline, sert, selon
« lui, à donner de la fluidité au sang, qui revient
« des reins, après s'être séparé de la sérosité qui
« compose l'urine. »

Enfin, après avoir déclaré qu'aucun mémoire ne peut satisfaire la légitime curiosité de l'Académie, Montesquieu ajoute : « Le hasard fera peut-être quel-
« que jour ce que tous les soins n'ont pu faire. »

Entre 1716 et 1856, les travaux sur les capsules surrénales ne jettent pas un jour nouveau sur la question.

BICHAT reconnaît qu'il n'existe que des opinions

hypothétiques à leur égard. HEIN et NEUMANN font jouer aux capsules un rôle dans l'hématose. L'opinion de BERGMANN est importante à signaler. Partant de ces faits d'observation, que chez les monstres acéphales, les capsules surrénales sont atrophiées, ainsi que dans certaines affections de la moelle, et, d'autre part, que ces organes sont très riches en nerfs, Bergmann conclut qu'ils représentent des ganglions nerveux.

En 1855, ADDISON décrit la maladie qui porte son nom ; marquée par des troubles nerveux, de la faiblesse musculaire et des paralysies, par une pigmentation anormale de la peau, cette maladie était en relation avec l'altération des capsules surrénales. Ce fut la première révélation de l'importance fonctionnelle de ces dernières.

L'année suivante BROWN-SÉQUARD démontre, par la destruction expérimentale des capsules surrénales, que ces glandes sont indispensables à la vie.

MILNE-EDWARDS, GRATIOLET, PHILIPPEAUX, reprirent cette expérience et s'élevèrent contre les conclusions de Brown-Séguar. Il était réservé à ABELOUS et LANGLOIS, agissant dans des conditions d'asepsie parfaite, procédant à l'ablation totale de surrénales, de montrer définitivement, en 1892, que l'ablation de ces organes amène la mort. Douze heures après la surrénalectomie, ces auteurs virent les animaux s'affaiblir graduellement, et mourir paralysés, après avoir présenté des secousses convulsives, comme dans la curarisation. Le sang de ces animaux était toxique pour d'autres animaux de même espèce. Ils en con-

clurent que les surrénales étaient des organes chargés de modifier, neutraliser ou détruire des poisons fabriqués sans doute au cours du travail musculaire.

En 1894, deux physiologistes anglais, G. OLIVER et EDW. SHARPEY SCHAFER annoncent que l'extrait surrénal injecté dans les veines, produit une augmentation nette de la pression artérielle, et que, sous cette influence, le cœur donne des contractions plus nettes et plus amples. CYBULSKI (1895), puis LANGLOIS (1897), mettent alors en évidence les propriétés hypertensives du sang veineux surrénal. A la même époque, DREYER et TSCHIBOKSAROFF montrent que ces propriétés deviennent encore plus nettes quand le sang est recueilli après une excitation du nerf splanchnique. On admit donc qu'il existait un principe, principe hypertenseur, qui, sécrété par la glande, pénétrait dans le sang. La notion de sécrétion interne tendait donc à se préciser.

En 1897, FÜRTH fait un premier essai d'extraction du principe actif des capsules surrénales. Puis ABEL et CRAWFORD, la même année, retirent un produit dénommé par Abel, en 1899, « épinéphrine », et qui aurait pour formule $C^{17}H^{15}AzO^4$. Mais la lumière parut absolument faite quand, en 1901, ALDRICH et JOKICHI TAKAMINE isolèrent presque en même temps, par des méthodes différentes, un principe cristallisé, qu'ils dénommèrent « adrénaline » (de adrenal glands, capsules surrénales) et auquel l'analyse élémentaire permit de donner la formule $C^9H^{13}AzO^9$.

Cette découverte fut alors le point de départ de nombreux travaux, tels que ceux de BLUM en 1901,

SWALE VINCENT et YOUNG (1908-1909), de HOSKINS et MC CLURE (1912), de TRENDELENBURG (1914), GLEY et QUINQUAUD (1917), WERTHEIMER (1919), TOURNADE et CHABROL (1921), travaux intéressants sur lesquels nous aurons à insister au cours de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

A. — Capsules surrénales

Les capsules surrénales ont attiré particulièrement l'attention des cliniciens et des physiologistes depuis qu'Addison, en 1855, a décrit les symptômes de la maladie qui porte son nom et qu'il les a associés à la dégénérescence de ces organes. La maladie d'Addison est caractérisée par une grande langueur, une débilité générale, avec diminution du tonus, non seulement des muscles du squelette, mais encore des muscles des vaisseaux et des viscères, par de la faiblesse du cœur, la perte de l'appétit, des troubles digestifs, de très vives douleurs abdominales et une émaciation extrême. (ED. SHARPEY SCHAFER). En général, on note une grande diminution de la pression artérielle. Addison considérait, comme symptomatique, l'anémie qui accompagnait la maladie ; cependant elle ne résulte probablement pas de la destruction des capsules, mais de l'affection causale intercurrente (généralement tuberculose).

Le caractère le plus saisissant de la maladie décrite par Addison, était la pigmentation de la peau qui se traduit par une coloration diffuse de la face et des mains, et des autres parties exposées à l'air, et qui augmente dans les régions normalement pigmentées, telles que l'aréole des seins, et les organes génitaux externes. — On retrouve cette pigmentation sur les muqueuses de la bouche et de la conjonctive. — En général, la maladie est fatale.

La cause de cette formation excessive de pigments n'est pas connue, mais on a émis l'idée (ADAMI) que l'adrénaline peut dériver de la même source que la mélanine, et que si la formation d'adrénaline est interrompue, un excès de mélanine se constitue et se dépose dans la peau. Chez des sujets morts de la maladie d'Addison, MEIROWSKY, a remarqué sur des fragments de leur peau, l'apparition d'un excès de pigments, jusqu'à cinq jours après la mort, si on avait soin de conserver les pièces dans des chambres chaudes et humides. Par contre, on n'observait pas les mêmes phénomènes sur la peau de sujets morts d'autres maladies. Il émet l'hypothèse qu'un produit spécial, précurseur non coloré de la mélanine, se trouve dans la peau, et qu'il se transforme sous l'influence de la lumière. KÖNIGSTEN, BIEDL et HOFSTATTER ont fait de semblables observations sur la peau de chiens privés de leur appareil surrénal. Mais des résultats négatifs ont été obtenus sur les lapins et autres rongeurs. Chez les animaux épiphrectomisés, on n'observe pas une semblable pigmentation de la peau, sans doute exige-t-elle une des-

truction lente, telle qu'on l'observe chez l'homme, dans une affection chronique des capsules, maladie qu'on n'a pu reproduire jusqu'ici avec succès chez les animaux.

Morphologie

On sait que les glandes surrénales comprennent deux parties : *cortex* et *médulla*, qui, bien qu'anatomiquement unies chez plusieurs animaux, sont distinctes au point de vue morphologique et sont issues de formations embryonnaires différentes ; l'*écorce* étant formée par les cellules mésodermiques du bourrelet génital, tandis que la *moelle* est constituée par des cellules appartenant à la même masse neuroblastique que celle qui donne naissance aux cellules nerveuses des ganglions sympathiques (SHARPEY SCHAFER).

Chez les poissons, ces deux parties restent séparées, mais chez tous les vertébrés plus élevés dans la série, elles sont unies en un seul organe, généralement accolé au rein, de chaque côté. Chez les oiseaux, les reptiles et les amphibiens, les tissus rénal et surrénal sont mélangés. C'est seulement chez les mammifères que l'on trouve la même disposition que chez l'homme, c'est-à-dire une substance médullaire centrale avec une écorce périphérique. Cependant, leurs capsules surrénales sont extrêmement variables dans leur forme, leur couleur et leur position par rapport aux reins. Leur poids n'offre pas moins de dissemblance, mais semble s'accroître en proportion assez irrégu-

lière, avec la taille de l'animal, puisque, par exemple, les capsules d'un chat de 5 à 6 kilogs ne sont guère plus pesantes que celles d'un cobaye de 0 kg. 400.

Voici les constatations que nous avons faites au sujet du poids des surrénales des différents mammifères au cours de nos travaux sur la teneur en adrénaline de ces glandes.

Désignation	Chiffres extrêmes constatés chez dix animaux	Poids moyen des deux surrénales
COBAYE	0,260 — 0,500	0,310
LAPIN	0,275 — 0,615	0,445
CHAT	0,240 — 0,733	0,385
RAT	lot de 8 capsules : 0 gr. 20	0 gr. 05
CHEVREAU	0,243 — 0,658	0,424
CHÈVRE	2,140 — 4,950	3,450
MOUTON	3,221 — 4,618	3,813
PORC	4,422 — 10,902	6,065
TAUREAU	— —	—
VACHE	— —	—
BŒUF	14,422 — 32,149	19,205
CHEVAL	28,200 — 47,500	32,128

En ce qui concerne le taureau et la vache, nous avons omis de déterminer le poids total de leurs surrénales, mais cependant, nous pouvons affirmer, au sujet du taureau, que ses surrénales ont un poids égal sinon légèrement supérieur à celles du bœuf ; quant aux surrénales de la vache, leur poids est nettement supérieur à celles du bœuf. Nous noterons en passant la nette supériorité de la surrénale droite sur la gauche.

Les surrénales accessoires ne sont pas rares : elles sont, en général, placées entre les reins et le long de la partie inférieure de l'aorte abdominale, jusqu'à sa bifurcation. Ces glandes accessoires, qui ont la même structure et la même origine que la substance médullaire des capsules surrénales, contiennent des cellules colorées par l'acide chromique. Dénommées *paraganglia* par Kohn, *corps chromaphiles* par Vincent, c'est sous le nom de *corps chromaffines* qu'on les retrouve chez la plupart des auteurs.

Les *paraganglia* ont invariablement des connexions étroites au point de vue de la morphologie et du développement avec les nerfs et les ganglions sympathiques (STILLING).

Structure de l'écorce

L'écorce surrénale se compose de cellules épithéliales polygonales, disposées principalement en colonnes (*zone fasciculée*) et affectant la disposition réticulée près de la substance médullaire (*zone réticulaire*). (SH. SCHAFER).

Près de la surface, les colonnes cellulaires s'achèvent en extrémités arrondies, parfois creuses, formant la couche appelée zone glomérulaire, dont les cellules, chez certains animaux, tendent à prendre une forme colonnaire.

La *zone fasciculée* est constituée par des cellules généralement plus grosses que celles des autres régions. Ce qui distingue les cellules corticales, c'est la présence de granulations graisseuses et lipoïdi-

ques, qui peuvent donner une coloration jaunâtre à cette portion de la capsule. Chez le cobaye, la zone réticulaire a une coloration brunâtre spéciale, due à des granulations pigmentaires.

Les capsules du fœtus humain sont anormalement grosses. Ce fait est dû au grand développement de la partie interne du cortex, qui se trouve à la limite de la zone médullaire (*zone limitante d'Elliott et Armour*).

Cette zone ne doit pas être confondue avec la *zone intermédiaire* de VIRCHOW, couche très fine, pigmentée chez le vieillard et située à la jonction de l'écorce et de la moelle.

Fait caractéristique, les cellules de la *zone limitante* diffèrent de celles du reste de l'écorce, en ce qu'elles n'ont point de granulations lipoïdiques.

SIGNIFICATION PHYSIOLOGIQUE DE LA CORTICO-SURRÉNALE

Les fonctions multiples et encore mal connues attribuées à la cortico-surrénale, ont été l'origine de nombreuses controverses (POLICARD).

1° *Rôle dans le métabolisme de la cholestérine.* — Tous les auteurs sont d'accord pour attribuer à la glande cortico-surrénale un rôle important dans le métabolisme général des lipoïdes, spécialement dans celui de la cholestérine. Mais les avis diffèrent concernant la nature de ce rôle.

CHAUFFARD, GRIGAUT et GUY LAROCHE ont établi que la teneur en cholestérine des surrénales s'accroissait considérablement pendant la vie fœtale,

alors que d'emblée, le foie et le rein atteignaient le taux qui, normalement, se rencontre chez l'adulte. Comme les chiffres déjà notés chez le nouveau-né, 15 pour 1.000, sont loin d'être semblables à ceux observés chez l'adulte, 54,30 à 56,25 pour 1.000, il faut admettre que la surrénale continue à s'enrichir pendant l'enfance. C'est ce qu'ont démontré les expériences de A. LEULIER et DÉCHANET, sur le jeune chat, dont les surrénales n'ont, pour ainsi dire, fait leur plein de cholestérine que vers la fin de la cinquième semaine. Ces auteurs concluent à l'inaptitude pour les capsules surrénales, dès la première enfance, à jouer un rôle régulateur sur la cholestérinémie. Et ceci s'ajoute à la constatation faite par A. LEULIER, en collaboration avec G. MOURIQUAND, chez le cobaye en état d'avitaminose C, état dans lequel les surrénales peuvent être spoliées de la moitié de leur cholestérine, alors que le taux sanguin de cette substance reste invariable.

Pour CHAUFFARD, GRIGAUT et GUY LAROCHE, la cortico-surrénale, comme le corps jaune de structure analogue, fabrique de la cholestérine et la verse dans le sang. C'est une glande cholestérinogène. ASCHOFF, la considérerait plutôt comme une glande cholestérinopexique, c'est-à-dire, fixant et accumulant la cholestérine en excès dans le sang. — Pour CIACCO, la cortico-surrénale élaborerait des lipoïdes complexes aux dépens d'éthers de la glycérine, d'éthers de la cholestérine, etc... puisés dans le sang.

Le problème est trop complexe encore, aussi nous ne retiendrons actuellement que ce point, c'est que

la cortico-surrénale intervient certainement dans le métabolisme des lipoïdes et de la cholestérine.

2° *Rapports de la cortico-surrénale avec la fonction génitale.* — Il y a des rapports certains entre le fonctionnement de la cortico-surrénale et celui des organes génitaux.

Dans la castration, testiculaire ou ovarienne, la cortico-surrénale s'hypertrophie (POLICARD). Chez beaucoup d'animaux, elle augmente de taille pendant la saison de la reproduction. Pendant la grossesse, cette augmentation est accentuée. L'hypertrophie de la cortico-surrénale ou les tumeurs adénomateuses (*hypernéphromes*) sont accompagnées d'un développement ou d'une précocité anormale des organes sexuels. — La cortico-surrénale croît de la naissance à la puberté, moment où elle atteint son maximum de développement (POLICARD). On croit qu'il existe, entre la cortico-surrénale et le fonctionnement génital, mâle ou femelle, des liaisons très importantes, dont le mécanisme demeure encore ignoré, mais dont la réalité est certaine.

3° *Rôle neutralisateur de la glande cortico-surrénale.* — Les physiologistes ont, depuis longtemps, établi des rapports entre la fixation et la neutralisation des poisons issus du fonctionnement musculaire (poisons de la fatigue) et le fonctionnement de la cortico-surrénale. Mais on ignore encore le mécanisme de cette action, qui aurait besoin d'être précisé.

La cortico-surrénale agirait comme fixateur des toxines, c'est ce qui pourrait peut-être expliquer les altérations qu'elle présente au cours des infections,

Structure de la moelle

La forme et la structure des cellules de la moelle sont différentes de celles de l'écorce. Sur des coupes elles apparaissent sous forme de colonnes irrégulièrement anastomosées entre de grands lacs sanguins. Mais, en réalité, selon Sharpey Schafer, la moelle est plutôt une masse cellulaire solide, pénétrée par des vaisseaux sinusiformes, les cellules étant sériées et disposées entre eux et autour d'eux. Il est à peu près certain que les produits qu'elle secrète passent directement dans le sang par les lacs sanguins. Le protoplasme de ces cellules contient des granulations dont le volume et la quantité varient dans les différentes cellules (CARLIER). On remarque que quelques-unes de ces granulations sont colorées en brun par l'acide chromique et ses sels (*réaction chromophile ou de l'adrénaline*) ce qui donne une coloration brun-jaunâtre à la moelle, quand les surrénales sont fixées dans une solution contenant ces sels. En outre de ces granulations, on en trouve d'autres quelquefois plus grosses, solubles dans l'eau et l'alcool, non dans l'éther et colorables avec difficulté. On peut aussi y rencontrer d'autres granulations lipoïdiques et pigmentaires. Mais, quoi qu'il en soit, la moelle renferme un produit bien défini, particulièrement actif : l'adrénaline, dont l'étude va faire l'objet de la deuxième partie de ce chapitre.

B. — Adrénaline

Son étude chimique et physiologique

Suivant qu'elle est retirée directement des capsules surrénales ou réalisée par synthèse, on a l'*adrénaline naturelle* (ou *physiologique*) ou l'*adrénaline synthétique*.

A. ADRÉNALINE NATURELLE. — Nous exposerons d'abord le mode de préparation de TAKAMINE, perfectionné par BATELLI, de Genève.

La substance médullaire de capsules fraîches de bœuf est séparée avec soin du reste de la capsule. Cette substance est broyée avec du verre pilé, et on ajoute trois volumes d'eau distillée. On laisse macérer pendant une heure, on décante le liquide et on exprime le résidu à travers un linge. On répète l'opération cinq fois. Après la cinquième macération, le résidu de la substance médullaire est épuisé et ne renferme plus de substance active. On réunit les extraits des cinq macérations. On chauffe ce liquide à 80 degrés environ pendant quelques instants.

On laisse refroidir, on ajoute deux grammes d'acétate de plomb pour 100 centimètres cubes de liquide. On obtient ainsi un précipité très abondant. La filtra-

tion étant très lente, on élimine le précipité par centrifugation. Le dépôt est lavé plusieurs fois avec de l'eau distillée jusqu'à ce que l'eau de lavage ne renferme plus de substance active.

Ces divers liquides obtenus par centrifugation, sont réunis et soumis à un courant d'hydrogène sulfuré. On filtre. On évapore le filtrat dans le vide, à une température de 45 à 50 degrés, jusqu'à un trentième environ du volume primitif. Le liquide devient foncé, il s'y dépose un précipité. On filtre. Le précipité est lavé plusieurs fois avec de petites quantités d'eau jusqu'à épuisement de la substance active. Tous les liquides obtenus par filtration sont réunis, et on ajoute six à sept volumes d'alcool. On obtient un précipité rougeâtre. On filtre. On évapore le filtrat dans le vide, à une température de 40 à 45 degrés, jusqu'au cinquième environ du volume primitif. On ajoute quatre volumes d'eau. On obtient un précipité faible.

On filtre. On évapore le filtrat dans le vide à 45-50 degrés, jusqu'à un cinquième environ du volume primitif.

On ajoute du bi-chlorure de mercure, tant qu'il se produit un précipité. Ce précipité blanchâtre est très abondant. On centrifuge. Le dépôt est lavé plusieurs fois avec de l'eau jusqu'à ce que l'eau de lavage ne contienne plus de substance active. Tous les liquides obtenus par centrifugation sont réunis et soumis à un courant d'hydrogène sulfuré. On centrifuge et on lave le dépôt jusqu'à complet épuisement de la substance active.

Le liquide obtenu est évaporé dans le vide, à 45-50 degrés. On arrête l'évaporation lorsqu'un centimètre cube de ce liquide renferme environ 1.000 unités ClO^3K . On obtient ainsi un liquide avec une faible coloration jaune paille, à réaction franchement acide.

Un tube rempli de ce liquide est mis dans la glace fondante. On y ajoute de l'ammoniaque concentrée jusqu'à neutralisation, puis on alcalinise par une goutte d'ammoniaque concentrée pour deux centimètres cubes de liquide, et on bouche hermétiquement le tube. L'adrénaline précipite presque immédiatement. Après cinq minutes de repos, on centrifuge pendant six minutes.

Quelle que soit la concentration du liquide, un quart environ de la substance active reste en solution. Ainsi, dans notre cas, le liquide décanté après centrifugation, renferme encore 250 unités ClO^3K , environ par centimètre cube. On acidifie ce liquide immédiatement par de l'acide chlorhydrique, on concentre par évaporation dans le vide, ce qui permet d'en extraire de nouvelles quantités d'adrénaline. Le dépôt d'adrénaline est lavé par quatre volumes environ d'eau distillée et centrifugé de nouveau. Le nouveau dépôt est lavé trois fois par l'alcool, puis deux fois par l'éther et chaque fois soumis à la centrifugation. Après la dernière centrifugation, on chasse par le vide l'éther qui baigne le dépôt d'adrénaline.

Ce procédé d'extraction fort long et peu pratique, est remplacé de nos jours par le procédé de GABRIEL BERTRAND.

G. BERTRAND opère de la façon suivante :

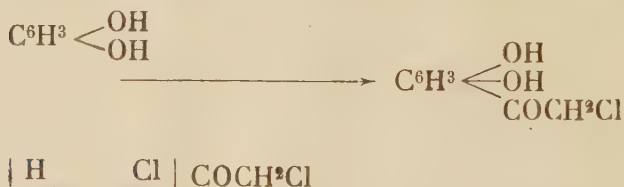
Les glandes sont enlevées aussitôt après l'abatage; on les débarrasse de la graisse qui peut y adhérer, puis on les passe rapidement au hâche-viande. On introduit alors 600 grammes de la bouillie obtenue dans un flacon de deux litres à large ouverture ; on y ajoute 5 grammes d'acide oxalique finement pulvérisé ; puis peu à peu, et en agitant assez d'alcool à 95° pour remplir le flacon. On bouche hermétiquement, et après deux jours de macération on sépare le liquide à la presse. Le liquide est filtré et concentré dans le vide pour chasser tout l'alcool ; il se sépare une grande quantité de lécithine. On ajoute de l'éther de pétrole, on agite doucement, puis on laisse reposer. La couche inférieure est décantée, précipitée exactement par l'acétate neutre de plomb, et centrifugée. On obtient ainsi une solution faiblement colorée en jaune, que l'on concentre dans le vide et que l'on additionne d'un petit excès d'ammoniaque. L'adrénaline se précipite aussitôt à l'état cristallisé. On l'essore, on la lave à l'eau distillée, puis, afin de la purifier, on la redissout dans l'acide sulfurique à 10 pour 100. La solution est additionnée de son volume d'alcool ; on sépare un peu de sulfate de plomb et de matières organiques insolubles, puis on précipite de nouveau l'adrénaline par l'ammoniaque. Le précipité est lavé à l'eau et à l'alcool, et desséché dans le vide. Cent dix-huit kilogrammes d'organes frais, provenant de 4.000 chevaux, fournissent ainsi 125 grammes d'adrénaline, aussi pure que possible.

ADRENALINE SYNTHÉTIQUE

Pour démontrer sa constitution chimique en même temps que pour remplacer industriellement l'adrénaline naturelle dont la préparation est coûteuse, on a essayé de réaliser sa synthèse par plusieurs méthodes.

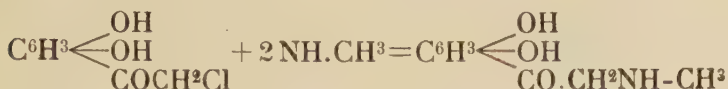
La méthode classique, la seule vraiment pratique, a été réalisée par SCHOLTZ et brevetée par la fabrique MEISTER LUCIUS en 1904 (D. R. P. 15, 2.814, 157.300) (FOURNÉAU).

On part de la pyrocatechine qu'on condense avec le chlorure de chloroacétyle. On peut employer celui-ci tout formé et on ajoute, dans ce cas, une trace de chlorure de zinc comme catalyseur, ou on peut mélanger la pyrocatechine avec l'acide chloroacétique et l'oxychlorure de phosphore : en chauffant ce mélange au bain-marie, le chlorure de chloroacétyle perd une molécule d'acide chlorhydrique avec la pyrocatechine en formant la chloroacétopyrocatechine :

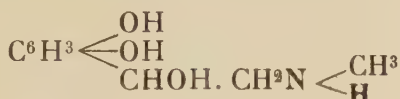


La suspension alcoolique de la chloroacétopyrocatechine est ajoutée à une solution aqueuse, concentrée et froide, de méthylamine. Il se produit tout d'abord une dissolution, due au caractère acide des groupements phénoliques du noyau de la pyrocatechine, et il se sépare ensuite la méthylaminoacétopyrocatechi-

ne qui est très peu soluble dans l'eau. On la recueille et on la lave à l'alcool et à l'éther :



On réduit le produit ainsi obtenu par l'amalgame d'aluminium ou par des procédés électrolytiques, la réduction transformant le groupement acétonique en une fonction alcoolique secondaire : c'est ainsi que l'on obtient l'adrénaline racémique :



Pour séparer les deux isomères optiques, on emploie le sel de la base avec un acide actif, l'acide tartrique par exemple ; en traitant par l'alcool méthylique le mélange des tartrates d'adrénaline c'est le d. tartrate de d —adrénaline qui se dissout et il reste le d — tartrate de l'adrénaline gauche qui est moins soluble. En transformant ce dernier en chlorhydrate, on obtient l'adrénaline industrielle synthétique.

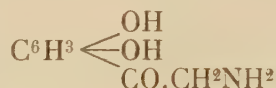
Cependant, par ce procédé, on perdrait la moitié d'un produit aussi cher que l'adrénaline synthétique; pour l'utiliser tout entière, on chauffe avec de l'acide chlorhydrique la d —adrénaline qu'on a obtenue comme produit secondaire; par ce traitement la base se racémise et, en partant de ce produit racémique, on peut de nouveau faire la séparation des deux antipodes, répétant l'opération avec la variété dextrogyre jusqu'à ce que toute la base soit sous la forme

lévogyre qui est seule à posséder une valeur thérapeutique (FOURNEAU).

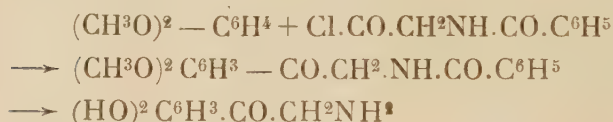
Outre cette méthode, plusieurs autres méthodes ont été essayées :

1° Méthylation de l'amino-oxyéthyl-pyrocatéchine (ou artérénol). Cette base provient de la réduction de l'aminoacétopyrocatéchine qui peut être préparée à son tour par deux procédés différents :

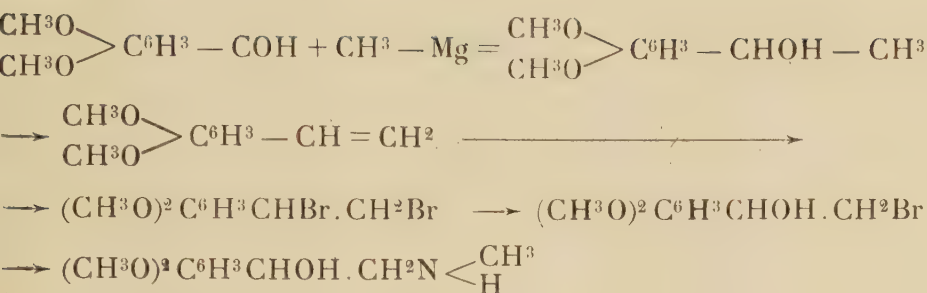
a) Condensation de la chloroacétopyrocatéchine avec l'ammoniaque ou mieux l'urotropine.



b) Hydrolyse au moyen d'acide chlorhydrique du produit de condensation du chlorure d'hippuryle et du vératrol.



2° BARGER a essayé d'obtenir l'adrénaline en partant du pipéronal ou de la méthylvanilline, mais sans obtenir de bons résultats. Par l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur ces aldéhydes, on obtient des alcools secondaires. Ceux-ci donnent par déshydratation des éthylènes, lesquelles additionnées de brome fournissent des dibromures. Ces dibromures sont décomposés par l'eau et on obtient ainsi des bromhydrines qu'on traite par la méthylamine :



Jusqu'ici la série des réactions donne des résultats convenables. La difficulté des réactions se trouve dans l'élimination des groupements alcooliques qui étherifient les oxhydriles phénoliques, cette élimination s'accompagnant de celle de la fonction aminée. Dans le cas du pipéronal, BOTTCHEr a cru pouvoir tourner ces difficultés, en essayant d'enlever le méthyl étherifiant avant le traitement par la méthylamine. En traitant d'abord par le pentachlorure de phosphore puis par l'eau le produit obtenu, il parvient à éliminer l'oxyméthylène étherifiant et à préparer la bromhydrine dioxyphényléthylée.

Mais malheureusement, par l'action de cette bromhydrine sur la méthylamine, on obtient des produits non cristallisés dans lesquels BOTTCHEr n'est pas parvenu à démontrer d'une façon certaine la présence de l'adrénaline.

Dans le commerce on trouve d'autres corps ayant une parenté étroite avec l'adrénaline : l'homorénone ou éthylaminoacétopyrocatéchine $\text{C}^6\text{H}^3(\text{OH})^2\text{CO} . \text{CH}^2 . \text{NH} . \text{C}^2\text{H}_5$; l'épinine ou méthylaminoéthylpyrocatéchine, de formule $\text{C}^6\text{H}^3(\text{OH})^2 . \text{CH}^2 . \text{CH}^2\text{NH} . \text{CH}^3$ et enfin l'artérénol $\text{C}^6\text{H}^3(\text{OH})^2\text{CHOH} . \text{CH}^2 . \text{NH}^2$.

PROPRIÉTÉS

L'adrénaline (*suprarénine, épinéphrine*) employée couramment est l'adrénaline lévogyre, qu'elle provienne des glandes surrénales ou qu'elle soit obtenue par dédoublement du produit racémique préparé par synthèse.

L'adrénaline se présente sous la forme d'une fine poudre blanche offrant au microscope l'aspect de masses cristallines sphériques ou de petits prismes. Elle est inodore, sa saveur est légèrement amère. Une parcelle mise sur la langue donne une sensation de picotement léger suivi d'un engourdissement qui dure assez longtemps. Elle fond à $+ 263^{\circ}$ (*point de fusion instantanée sur un bloc préalablement chauffé*) ou à 210° - 212° (*point de fusion déterminé par chauffage progressif en tube capillaire*).

L'Adrénaline est presque insoluble dans l'eau qui n'en dissout que deux ou trois dix millièmes de son poids; elle est plus soluble dans l'eau bouillante d'où elle cristallise par refroidissement. Elle est presque insoluble dans l'alcool éthylique); insoluble dans l'éther éthylique, le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine, l'éther de pétrole.

La solution aqueuse est alcaline à la phtaléine du phénol et au tournesol.

L'adrénaline officinale est lévogyre. La rotation spécifique (α_D), prise sur une solution au centième, dans l'acide sulfurique décinormal, à la température de $+ 20^{\circ}$ est égale à $- 53.3$ (BERTRAND).

L'adrénaline s'altère avec le temps, même dans le

vide sec. A l'air, surtout à l'air humide, elle s'altère par oxydation et prend une coloration brune. Les solutions aqueuses s'altèrent par oxydation à l'air, elles deviennent roses, puis laissent déposer des flocons de couleur sombre.

A cause de son caractère basique, l'adrénaline forme avec les acides des sels qui, en général, n'ont pas une grande tendance à la cristallisation (dans le commerce on trouve d'ordinaire le chlorhydrate). Elle se dissout également dans les solutions d'alcalis caustiques grâce à ses fonctions phénoliques; elle est insoluble dans les solutions de carbonates alcalins et dans l'ammoniaque. Elle est décomposée par les solutions concentrées d'alcalis caustiques. Elle est détruite par l'acide azotique en donnant un composé jaune précipitable par l'acétate de plomb ammoniacal (R). Elle réduit l'azotate d'argent ainsi que la solution cupro-alcaline (R).

La solution aqueuse prend à l'air une coloration rose qui s'accroît par l'addition d'une trace de sulfate de cuivre ammoniacal.

Les solutions d'adrénaline ne sont pas précipitées par les réactifs ordinaires des alcaloïdes : le chlorure de platine, l'acide picrique, etc...

L'adrénaline naturelle ou physiologique est lévogyre et son pouvoir rotatoire est de $-53,3$. La forme dextrogyre est douze à quinze fois moins active sur la pression artérielle que son antipode optique, et elle présente même la propriété de diminuer, à haute dose, il est vrai, l'activité de la variété lévogyre, si elle est injectée auparavant. L'adrénaline racémique

que nous obtenons par la synthèse, et qui contient la moitié de la molécule à l'état lévogyre, a donc une activité, moitié moindre environ que l'adrénaline naturelle.

Le Codex en donne l'essai suivant : « L'adrénaline doit être blanche ou tout au plus grisâtre. Son point de fusion ne doit pas être inférieur à $+ 250^{\circ}$ (pris au bloc) ou à $+ 200^{\circ}$ (pris en tube capillaire). Elle doit se dissoudre complètement dans l'alcool absolu acidifié par l'acide sulfurique; elle ne doit pas à l'incinération laisser plus d'un millième de résidu. La rotation spécifique ne doit pas être inférieure à $- 50^{\circ}$.

RÉACTIONS

L'Adrénaline donne plusieurs réactions colorées caractéristiques qui sont dues à la présence dans sa molécule de deux oxhydriles phénoliques en position ortho.

Le chlorure ferrique, en solution diluée, neutre ou faiblement acide, fournit une coloration verte tournant au violet et qui devient rouge par addition d'un alcali. Une autre caractéristique de la solution d'adrénaline est la couleur brune qu'elle prend à l'air. Cette oxydation est accélérée d'une façon démesurée, par certaines oxydases, comme celles qu'on retire de la poche à encre des seiches et de quelques champignons : ces oxydases produisent rapidement des pigments noirs du type des mélanines naturelles. Il se pourrait que l'oxydation de l'adrénaline dans l'organisme animal se fit par un processus analogue (FOURNEAU).

VULPIAN, en 1856, avait déjà signalé la présence, dans les capsules surrénales, d'une substance se colorant en vert par le perchlorure de fer et en rose par l'iode. Depuis on a employé plusieurs procédés pour caractériser l'adrénaline par ses réactions colorées. — Les plus connues sont celles fournies par l'acide iodique et les persulfates.

L'acide iodique, donne une coloration rouge perceptible au $1/5.000.000^e$ en présence d'acide sulfanilique (FOURNEAU). Avec le persulfate de soude en solution à 0,10 pour 100, on obtient, en chauffant légèrement, une coloration rose sensible au $1/5.000.000^e$. Avec le tungstate de soude en liqueur phosphorique (*réaction de Folin*), on peut caractériser l'adrénaline dans une solution au $1/1.000.000^e$ et même à $1/3.000.000^e$.

Ce réactif est préparé de la manière suivante : 100 gr. de tungstate de soude sont dissous dans 750 cc. d'eau, on y ajoute 85 cm³ de PO⁴H³ à 1 pour 100, on fait bouillir et on dilue à un litre. Il est possible avec ce réactif de déceler $1/400^e$ de milligramme d'adrénaline.

Le nitrite de soude en solution à 1 pour 100 donne avec les solutions d'adrénaline une coloration rouge groseille proportionnelle à leur teneur en adrénaline. Mais nous aurons l'occasion de revenir plus loin sur cette réaction.

Avec le perchlorure de fer à 15 % l'adrénaline donne une coloration vert-jaunâtre lorsque le mélange est acide, violette lorsqu'il est neutre, mauve lorsqu'il est alcalin. La solution ammoniacale est

rose, l'addition d'une trace de sulfate de cuivre augmente l'intensité. La même solution ammoniacale se colore en mauve par l'eau iodée (CROLAS et MOREAU).

Le chlorure mercurique en solution dans l'eau ordinaire (le bicarbonate de chaux agissant probablement comme catalyseur) donne également une coloration rouge. VULPIAN avait remarqué que les capsules surrénales se coloraient dans l'eau ordinaire plus rapidement que dans l'eau distillée. La réaction se produit bien lorsqu'on ajoute à 1 cm³ d'une solution diluée d'adrénaline un égal volume d'une solution d'acétate de soude à 1 pour 100 et IV à V gouttes d'une solution à 0,10 pour 100 de sublimé dans l'eau distillée. L'acétate remplace le bicarbonate des eaux naturelles. (HUGOUNENQ).

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'ADRÉNALINE

Le rôle physiologique de l'adrénaline est encore obscur. Après avoir attribué à cet alcaloïde une influence très grande, on est tenté aujourd'hui, principalement à la suite des recherches de STEWART en Amérique, de GLEY et de ses élèves en France, de la considérer plutôt comme un déchet.

Cependant, il n'en serait pas moins prématuré de penser que l'adrénaline est tout à fait inutile, car nous ne savons rien de l'influence que peuvent exercer les glandes les unes sur les autres, ni de l'action indirecte des poumons, ni, d'une façon générale, des principes constituants (pour ne pas dire des principes actifs) des organes à sécrétions internes, sur le chimisme cellulaire (FOURNEAU).

Le fait qu'un poison, comme l'adrénaline, disparaît du sang après son passage dans le foie ne veut pas signifier que son rôle est terminé, car il peut être transformé en une substance dont nous ne connaissons pas encore la constitution et les propriétés physiologiques.

Nous ne ferons donc que mentionner quelques propriétés pharmaco-dynamiques de l'adrénaline, étant donné, qu'elles sont, à des degrés divers, caractéristiques de tout un groupe de bases qui ont, avec cet alcaloïde, la propriété chimique commune d'être des dérivés de la phényléthylamine, ou, d'une manière plus générale, de l'éthylamine substituée en β .

L'adrénaline se caractérise par l'excitation qu'elle produit sur les terminaisons nerveuses du système sympathique, et son utilisation thérapeutique, et peut-être aussi son rôle physiologique, sont intimement liés aux actions régies par ces nerfs. L'excitation du sympathique produit la constriction des vaisseaux; on obtient le même résultat par l'adrénaline. Cette base produit une constriction sur les parois de toutes les artères, sauf de l'artère coronaire, qui envoie le sang aux muscles du cœur, et peut-être aussi des artères des poumons. Son action est surtout nette sur les vaisseaux capillaires : si on met de l'adrénaline sur la peau, elle n'a pas d'action, mais si on place cette solution sur une muqueuse, on la voit vite se décolorer à cause de l'anémie produite par la constriction des vaisseaux capillaires. D'où son indication, en thérapeutique, pour arrêter, par application directe, certaines hémorragies.

En l'injectant, mélangée avec des anesthésiques locaux, l'adrénaline produit de la vaso-constriction dans les tissus circonvoisins, et certains anesthésiques, trop diffusibles, exercent leur action sur un point déterminé, au lieu de se répandre dans le torrent circulatoire.

La vaso-constriction qu'elle produit sur les parois du tube digestif est telle que rien ou presque rien de ce qui est absorbé par la bouche ne traverse la paroi de l'estomac et de l'intestin. Cette action est même si marquée qu'on a recommandé l'ingestion de l'adrénaline pour éviter les empoisonnements.

L'adrénaline produit une grande augmentation dans la pression artérielle; celle-ci est due à une contraction des artères, mais aussi en partie à une augmentation de l'intensité des contractions du cœur produites par l'excitation des terminaisons nerveuses du sympathique dans ce muscle. — C'est un puissant analeptique qui se donne actuellement dans toutes les infections (*grippe, typhoïde*), soit à cause de cette action cardiaque, soit de son action antitoxique. On l'emploie surtout dans les cas de syncopes cardiaques graves.

Instillée dans l'œil d'un animal, et de préférence sur l'œil énucléé, l'adrénaline produit une dilatation de la pupille. Cet effet est dû à ce que le sympathique excite les muscles qui dilatent l'iris; on ne doit pas confondre cette dilatation avec celle que produisent les alcaloïdes des solanacées : l'atropine produit aussi une dilatation, mais celle-ci n'est pas due à une excitation des nerfs sympathiques, mais à une para-

lysie du moteur oculaire commun qui a, sur le muscle de l'iris une action contraire à celle du sympathique. (FOURNEAU).

L'adrénaline arrête les mouvements péristaltiques de l'intestin; par contre, elle augmente les contractions de l'utérus chez certains animaux.

L'augmentation de l'adrénaline dans le sang a, comme suite, une mobilisation des hydrates de carbone qui se trouvent dans le foie. La concentration du glucose dans le sang, peut devenir si grande, que le glucose parvient à traverser le rein et à passer dans l'urine, provoquant ainsi la glycosurie adrénalinique. C'est à l'ensemble de ces effets sur les diverses terminaisons du système sympathique que BARGER et DALE ont donné le nom d'*action sympathomimétique*.

RELATIONS ENTRE LA CONSTITUTION CHIMIQUE DE L'ADRÉNALINE ET SON ACTION SYMPATHOMIMÉTIQUE

L'adrénaline est une amine. Les amines de la série grasse exercent une certaine action sur la pression artérielle; cette action s'accroît en même temps que le poids moléculaire, mais reste toujours très petite. Elle est cependant assez nette avec l'isoamylamine et l'amylamine normale, et elle croît jusqu'au terme C⁷.

Si l'on fait entrer un noyau benzénique dans la chaîne d'une amine aliphatique, son action peut augmenter d'une façon très remarquable. Mais, pour que l'action sympathomimétique de l'amine soit vraiment notable, il est non seulement indispensable qu'il

y ait un chaînon de carbone entre le carbone qui porte le groupe aminé et le noyau de benzène, mais aussi qu'il n'y en ait qu'un.

C'est ainsi que la benzylamine $C^6H^5CH^2NH^2$ et la phénylpropylamine $C^6H^5CH^2CH^2CH^2NH^2$ sont beaucoup moins actives que la β —phényléthylamine, base dans laquelle l'atome de carbone portant le groupe aminé est séparé du noyau benzénique, par un seul chaînon carboné.

L'entrée d'un oxhydrile en position para ou méta dans le phényléthylène accroît d'une manière très remarquable l'action sympathomimétique de la base, tandis que l'entrée d'un oxhydrile en ortho a, au contraire, une influence inverse.

La *tyramine* ou *paraoxyphényléthylamine* est une base naturelle qui possède une action thérapeutique analogue au point de vue qualitatif à celle de l'adrénaline. L'entrée du second oxhydrile phénolique exalte encore plus l'activité de la base, pourvu qu'il se trouve en position ortho par rapport au premier. Ceci a d'ailleurs été confirmé par TIFFENEAU.

La fonction alcoolique secondaire ne joue pas un rôle essentiel dans l'action physiologique de tous les dérivés de l'adrénaline, son principal rôle est de produire l'asymétrie de la molécule permettant de séparer les deux isomères, très différents comme activité.

L'*adrénalone* ou *aminoacétopyrocatéchine* et l'*artérénol* qui est l'alcool correspondant, ont à peu près la même activité; l'action sympathomimétique des fonctions alcool et acétone est donc pareille.

Dans l'adrénaline il existe un groupement méthy-

laminé; le groupe aminé possède sensiblement la même action que le méthylaminé, mais plutôt plus intense.

Quand la méthylation va plus loin on obtient la base tertiaire. L'action sympathomimétique est alors très atténuée.

La tyramine, par exemple, est très active. L'*hordénine* qui est diméthylaminée, est un médicament dont on peut prendre plusieurs grammes par jour.

Pour mesurer l'action physiologique de ces dérivés, on emploie plusieurs méthodes. BARGER et DALE notent l'action sur la pression artérielle du chat. Mais leur technique est compliquée. TIFFENEAU atropinise le chat chloralosé et obtient des résultats excellents et comparatifs. Une méthode excellente est celle qu'ont préconisée LAWEN et TRENDELENBURG. Cette méthode consiste à provoquer une circulation artificielle dans les membres postérieurs de la grenouille, et à mesurer l'action vaso-constrictive par le nombre de gouttes par minute que donne une solution circulant sous une pression constante.

Une autre méthode, que nous nous contenterons simplement de signaler, consiste à enregistrer les contractions de l'utérus.

La pharmacopée américaine a adopté pour l'essai biologique de la poudre de surrénale une méthode qui consiste en l'étude comparative, sur le même animal, préalablement atropinisé, des variations de la pression artérielle, à la suite de l'injection intraveineuse de ces produits. — Mais nous étudierons particulièrement cette méthode dans le chapitre suivant,

PRODUITS NATURELS ANALOGUES A L'ADRÉNALINE

Avec certaines bases contenues dans les produits de putréfaction des albuminoïdes, comme la tyramine ou oxyphényléthylamine, on a obtenu une action vaso-constrictive analogue à celle de l'adrénaline.

Ce sont surtout les bases dérivant des amino-acides à noyau cyclique qui présentent un intérêt physiologique et plusieurs d'entre elles possèdent une action plus ou moins nette sur les terminaisons du système sympathique. Toutes contiennent un noyau avec une chaîne latérale et, dans celle-ci, un groupement aminé en position β . (FOURNEAU). Nous nous contenterons de citer :

La β —phényléthylamine, $C^6H^5.CH^2.CH^2.NH^2$, trouvée par NENCKI dans les produits de la putréfaction de la viande.

La β —imidazolyléthylamine (erganine, histamine) trouvée dans l'ergot de seigle, et dont la synthèse a été réalisée par PYMAN.

L'hordénine, ou dérivé diméthylque de la tyramine trouvé par LÉGER dans l'extrait de malt qui lui doit son action thérapeutique dans le traitement des diarrhées.

L'éphédrine, retirée de l'*Ephedra vulgaris*, plante originaire du Japon.

BASES SYNTHÉTIQUES ANALOGUES A L'ADRÉNALINE

Nous nous contenterons de signaler la β —*naphtylamine*, corps de propriétés chimiques très voisines de celles de l'aniline.

BRAUN a préparé une amine dont la fonction aminée se trouve deux fois en β par rapport au noyau benzénique et qui est le *méthylaminohydroindène*.

L'hydrastinine, dont le groupe aminé en β est secondaire, a des propriétés vaso-constrictives très marquées.

Nous ne ferons que mentionner la *cotarnine*, la *laudanosine* et le *lodal*.

Mais ces propriétés qu'a le noyau benzénique de servir de support pour des produits ayant une action sympathomimétique, quand ils possèdent une fonction aminée en β , se rencontrent aussi, comme l'a montré M. MADINAVEITIA dans les bases β —éthylaminées de la série du naphthalène. Dans ce cas, l'entrée du noyau naphthalénique augmenterait d'une façon notable l'action vaso-constrictive de la molécule.

CHAPITRE II

**Sous quel état l'adrénaline existe-t-elle
dans les surrénales fraîches ?**

**Théorie de la sécrétion. — Impossibilité
de lui attribuer toute l'activité physiologique
des surrénales**

Sous quel état l'adrénaline se trouve-t-elle dans les capsules surrénales fraîches ? C'est là une question extrêmement importante, mais bien complexe, pour laquelle les chercheurs se sont adressés à la chimie, à la pathologie et à la physiologie. Les résultats de laboratoire ont semblé au début de ces recherches, aussi nets et catégoriques que simples; l'isolement de l'adrénaline et sa caractérisation comme individualité chimique ont semblé montrer qu'elle existait telle quelle dans la capsule surrénale, et l'on a pu dire : « L'adrénaline est le principe actif des capsules surrénales. » Mais nous verrons que ces faits, par la grande clarté qu'ils semblaient projeter sur

le fonctionnement des capsules surrénales, ont donné lieu à des conceptions fort hâtives et fort mal justifiées, à tel point que l'on a pu, à un certain moment, se demander, selon le mot de GLEY, si la question de l'adrénaline n'avait pas été comme un piège tendu aux physiologistes pour les détourner d'autres questions peut-être plus physiologiques. Son rôle a été ramené à de plus exactes proportions; mais il semble bien que l'étude des fonctions de la surrénale ne doive pas se réduire à son étude seule. Et après avoir montré l'impossibilité de lui attribuer toute l'activité physiologique des surrénales, on a eu à se demander quels étaient, ou quels pouvaient être les autres substances, produites par ces surrénales, que l'on devait invoquer, afin de mettre sur pied une théorie satisfaisante de ces glandes à sécrétion interne.

Nous ne reviendrons pas sur les travaux faits sur l'adrénaline avant 1901, nous les avons suffisamment exposés dans l' « historique » au début de ce travail. Mais un fait certain c'est que la lumière parut absolument faite quand, en 1901, TAKAMINE et ALDRICH isolèrent presque en même temps un principe cristallisé : l'adrénaline, que STOLZ reproduisit bientôt par synthèse.

Aussitôt les travaux pharmacologiques et physiologiques se multiplient. On remarque, en effet, que l'adrénaline donne les mêmes réactions de coloration, les mêmes actions pharmacodynamiques que l'extrait surrénal. D'autre part, BLUM, en 1901, constate que l'adrénaline provoque une hyperglycémie. Et ayant remarqué que certaines excitations centra-

les (piqûres bulbaire, asphyxie, excitation de nerfs sensitifs) produisent hyperglycémie, glycosurie, et en même temps hypertension artérielle, on admit que l'hypersécrétion adrénalinique était la cause de tous ces phénomènes.

On est ainsi amené à faire de l'adrénaline l'hormone du système nerveux végétatif, et à admettre qu'elle agit par l'intermédiaire de ce système sur la plupart des grandes fonctions de l'économie. C'est ainsi que CANNON, dans sa Théorie des émotions, en arrive à soutenir que toutes les réactions liées aux émotions (colère, effroi) ne sont produites que par une hypersécrétion d'adrénaline. Ainsi donc, on en arrivait, dans tous les cas d'augmentation de la pression artérielle, ou les cas de diminution de cette pression, à attribuer ces faits à une variation dans la teneur normale du sang en adrénaline.

Cette théorie privant le sympathique de ses fonctions jusqu'alors considérées comme parfaitement établies et par suite lui déniait toute indépendance fonctionnelle au profit de l'adrénaline, provoque alors de très nombreux travaux de contrôle.

Et comme l'a si magistralement exposé tout récemment M. RÉGNIER, pharmacien des Hôpitaux de Paris, rappelant ces recherches dans l'ordre chronologique, GLEY et QUINQUAUD, WERTHEIMER et ses élèves en France, STEWART et ROGOFF en Amérique, montrent que la conception du rôle de l'adrénaline était extrêmement exagérée.

« En premier lieu ces auteurs montrèrent que les surrénales ne sont pas nécessaires au maintien de

la pression artérielle ». LEWANDOSKY en 1899, L. CAMUS et LANGLOIS en 1900, SWALE VINCENT et YOUNG en 1909, HOSKINS et MC. CLURE en 1912, TRENDELENBURG en 1914, avaient remarqué que l'épinéphrectomie ne produisait pas un abaissement de la pression artérielle. GLEY et QUINQUAUD en 1917, P. COMBEMALE et WERTHEIMER en 1919, confirment ces faits d'observation, et montrent que plusieurs heures après la surrenalectomie double on constate une pression très voisine de la normale.

« En second lieu, on montra que, chez les animaux privés de sécrétion surrénale, le système sympathique restait parfaitement excitable et actif. »

Les expériences faites sur des animaux normaux furent refaites sur des animaux décapsulés, pendant leur temps de survie ou sur des animaux à surrénales liées. GLEY et QUINQUAUD en 1918, P. COMBEMALE en 1919 montrent que dans de telles conditions l'excitation centrifuge du splanchnique détermine toujours de la vaso-constriction. WERTHEIMER et BATTEZ en 1914, QUINQUAUD en 1915 pratiquent la piqure bulbaire et remarquent qu'elle conserve ses effets glycosuriques; FREUND et MARCHAND notent aussi qu'elle conserve ses effets hyperglycémiques; STEWART et ROGOFF en 1918, COMBEMALE en 1919 sont d'accord sur le fait qu'elle conserve aussi ses effets hypertenseurs. GLEY et QUINQUAUD en 1913, et HOSKINS et WHEELON en 1914, montrent que les excitations réflexes (excitation du sciatique) produisent encore de la vaso-constriction. Enfin STEWART et ROGOFF attaquent la théorie des émotions de CANNON et montrent que des

chats et des chiens privés de sécrétion surrénale réagissent à la colère ou à la frayeur comme des chats et des chiens normaux, présentant la même réaction pupillaire, les mêmes réactions pilomotrices.

Ainsi donc l'autonomie fonctionnelle du système sympathique se trouvait rétablie.

Mais une autre question s'était posée et allait prendre de l'importance. Selon la définition de GLEY, « pour qu'un organe fut vraiment reconnu comme glande à sécrétion interne, il fallait retrouver son produit de sécrétion dans le sang de la circulation générale ». CANNON et DE LA PAZ, TRENDELENBURG tentèrent de mettre en évidence l'adrénaline dans le sang extrait; le premier échoua, le second ne put que constater une vaso-constriction extrêmement faible, ce qui lui laissait supposer la présence de traces infinitésimales d'adrénaline.

GLEY et QUINQUAUD, en 1916-1918, cherchèrent à caractériser l'adrénaline dans le sang après avoir provoqué par l'excitation du splanchnique une abondante excrétion.

A cet effet, ces auteurs prélevaient 20 à 40 cm³ de sang qu'ils injectaient à un autre animal dont ils observaient la pression artérielle. Ils décelèrent ainsi l'adrénaline dans la veine cave, au-dessus de l'embouchure des troncs veineux lombo-surrénaux, mais ils n'en retrouvèrent plus ni dans le segment supérieur de la veine cave, ni dans le cœur. C'est ainsi que GLEY et QUINQUAUD, soutenus par ZUNZ et GOVAERTS, furent amenés à nier l'existence de l'adrénalinémie physiologique.

Pour eux, l'adrénaline devenait, non plus un produit de sécrétion interne vraie, étant donné qu'elle ne pouvait arriver en quantité suffisante aux différents organes pour y jouer normalement un rôle, mais un produit d'excrétion sans influence physiologique habituelle. — Ainsi donc, après avoir été considérée comme une hormone d'une importance extrêmement grande, l'adrénaline n'était plus considérée que comme un produit d'excrétion sans importance.

Les conclusions de GLEY et QUINQUAUD furent vivement combattues. En effet, le problème avait été implicitement résolu par diverses expériences où le splanchnique se révélait adrénalino-sécréteur précisément aux signes d'hyperadrénalinémie que son excitation provoquait.

Mais ce furent TOURNADE et CHABROL qui, en 1921, mirent au point la question.

Grâce à l'artifice d'une anastomose veineuse surrénal-jugulaire entre deux chiens, ils parvinrent à mettre en évidence, d'une part le mécanisme purement nerveux produit par l'excitation du splanchnique, d'autre part le mécanisme humoral, dû à la sécrétion de l'adrénaline, produit en même temps par cette excitation du splanchnique. A leur tour ils démontrèrent qu'il existait une action sympathique nettement distincte de la sécrétion de l'adrénaline, et ils démontrèrent en même temps la réalité de l'adrénalinémie et des phénomènes qu'elle produit.

Voici la façon dont ils opérèrent : « Après avoir chloralosé deux chiens, ils enlevèrent au chien B (le donneur) la capsule surrénale gauche, puis ils uni-

rent la veine capsulaire droite à la veine jugulaire du chien A (le transfusé). Tout le sang qui sortait de la surrénale de B passait donc dans le chien A. Ceci fait, ils excitèrent le splanchnique droit de B. Les deux chiens présentèrent une nette hypertension artérielle. Il était donc évident que ce phénomène chez A était dû à un mécanisme humoral adrénalinique, ce qui démontrait nettement l'adrénalinémie; et chez B ce phénomène ne pouvait être dû qu'à une action neurovasculaire directe sur la circulation abdominale, puisque B était privé de toute sécrétion surrénale, ce qui prouvait bien l'indépendance du fonctionnement nerveux sympathique. Le splanchnique est donc hypertenseur à un double titre : comme nerf vaso-constricteur pur (effet chez B), comme nerf adrénalino-sécrétoire (effet chez A). »

En même temps on constatait chez A des phénomènes d'hyperglycémie, alors que chez B on notait une nette augmentation du taux du sucre sanguin. Ceci prouve bien que le splanchnique, en l'absence de sécrétion surrénale, est capable de remplir le rôle de glyco-sécréteur.

TOURNADE et CHABROL parvinrent même, en décapsulant le chien A et en opérant par comparaison avec l'effet produit par des quantités déterminées d'adrénaline, à calculer le taux de l'hyperadrénalinémie provoquée par excitation du splanchnique. Pour eux, la quantité d'adrénaline sécrétée par la surrénale dont on excite le nerf avec un courant induit d'intensité faible pendant une minute, peut être estimée en moyenne à 1/20^e de milligramme. Aussi on conçoit

maintenant que la méthode utilisée par GLEY et QUINQUAUD ne pouvait pas donner de résultats nets, les quantités de sang prélevées étaient trop faibles et se trouvaient encore diluées dans la circulation sanguine du récepteur.

TOURNADE et CHABROL montrèrent enfin, en décapulant le chien A et en faisant la transfusion sans excitation artificielle du splanchnique du chien B, qu'il existe bien une adrénalinémie physiologique engendrée par l'activité sécrétoire sous la seule influence stimulatrice du tonus splanchnique normal. Ils réussirent même sous la seule influence de l'adrénaline sécrétée normalement par le chien B à faire revivre le cœur du chien A arrêté depuis quelques instants.

D'autre part, GAUTRELET à l'aide d'une anastomose carotide-jugulaire, et par simple compression de la glande surrénale du donneur, démontra chez le transfusé le passage de l'adrénaline.

HOUSSAY, LEWIS et MOLINELLI, utilisant la technique de TOURNADE et CHABROL, montrèrent que la piqure ou l'excitation du bulbe du chien B, de même que l'excitation forte d'un nerf sensible, produisent une décharge d'adrénaline qui se manifeste chez le chien A.

HOUSSAY démontra que la sécrétion d'adrénaline s'élève dans certaines expériences physiologiques ou pharmaco-dynamiques et qu'elle contribue à augmenter la glycémie : après avoir traité le chien B par l'insuline, et avoir constaté une nette hypoglycémie, il pratiqua l'anastomose surrénio-jugulaire; la glycémie du chien A augmenta fortement. Si on cou-

paît les nerfs splanchniques de B, l'hyperglycémie de A ne se produisait plus. — D'après HOUSSAY, ceci prouve donc que l'hypoglycémie provoque par la voie des nerfs splanchniques une libération d'adrénaline qui fait ainsi remonter la glycémie. La sécrétion d'adrénaline a donc un rôle très important pour lutter contre les effets hypoglycémiques et toxiques de l'insuline.

Nous pouvons donc avoir une idée du rôle de l'adrénaline. Elle est bien une sécrétion interne vraie, une hormone. Cependant, contrairement à ce que l'on avait pensé, elle n'est pas indispensable au fonctionnement du système sympathique, elle n'est pas indispensable à la vie. Dans le cas de la pression artérielle elle ne fait que remplir une action humorale adjuvante qui se superpose à l'action nerveuse. D'autre part, elle n'est pas indispensable au maintien de la glycémie.

Mais une autre notion, très importante, s'est développée récemment. En cherchant à étudier les importances respectives de la médullaire de même origine ectodermique que le sympathique, et de la corticale, d'origine mésodermique, riche en choline, en lipoides, en lécithines et surtout en cholestérine, de nombreux faits expérimentaux ont montré que la partie vitale des surrénales n'est justement pas celle qui secrète l'adrénaline. Il semble donc bien que le rôle des glandes surrénales ne se borne pas à la sécrétion d'adrénaline. Et les résultats obtenus semblent devoir engager la question de l'adrénaline dans des voies fécondes et intéressantes, soit par l'étude chi-

mique plus complète du rôle de la substance corticale et de ses produits de sécrétion, particulièrement pigments et cholestérine, soit par l'étude physiologique de fonctions nouvelles, telles qu'une fonction antitoxique.

Enfin des travaux récents d'ABELOUS et DELAS ont permis de mettre en évidence l'inactivation de l'adrénaline par le formol, et d'autre part la présence dans le sang normal de formol en quantité suffisante pour inactiver l'adrénaline excrétée par les surrénales.

CHAPITRE III

Les poudres de surrénales **Leurs caractères. — Leur dosage**

L'idée de remplacer un organe malade par un organe sain, prélevé chez un animal convenable avait séduit l'homme depuis longtemps. Mais ces organes ne peuvent être administrés que convenablement transformés et une étude des différentes préparations organothérapiques arrive à englober presque toutes les formes pharmaceutiques connues; et les formulaires les plus anciens fourmillent de détails non seulement sur le choix bizarre des organes — nous n'avons pas à y insister — mais aussi sur le détail des préparations.

Or, si l'opothérapie primitive a subi, à si peu de distance de nous, un discrédit momentané dont il a fallu les recherches de BROWN-SÉQUARD pour la faire sortir, c'est parce qu'elle répondait à des pratiques le plus souvent empiriques, ne découlait pas d'idées

scientifiquement définies; mais c'est avant tout parce que le mode de préparation des produits à administrer était défectueux, « soit qu'il y ait eu destruction ou modification des propriétés sous l'influence de la chaleur, soit que l'absence de stérilisation ait souvent rendu dangereuses les substances ingérées ». (CHOAY).

On a pu se proposer, au cours des divers essais pharmacologiques, d'utiliser soit des organes entiers, frais ou conservés, soit certaines de leurs parties que l'on peut supposer être particulièrement douées des propriétés que l'on recherche.

Les organes frais n'ont jamais eu beaucoup de succès comme forme d'administration de la médication opothérapique. Les raisons en sont nombreuses, difficulté d'approvisionnement rapide, altérabilité, répugnance — et souvent intolérance totale — vite acquises. — Les pulpes d'organes frais ont évidemment les mêmes avantages, mais aussi tous les mêmes inconvénients.

L'isolement de l'adrénaline a permis d'appliquer aux capsules surrénales cette méthode que nous avons indiquée plus haut, comme cherchant à utiliser les parties les plus particulièrement actives, ou dans les cas les plus heureux, la substance active elle-même. Nous étudierons en un chapitre ultérieur la forme d'administration, la plus fréquente, de l'adrénaline, d'ailleurs la seule commodément et pratiquement maniable, à savoir la solution au millième.

Mais si cette dissociation, en vue de l'emploi des

seules parties utiles de l'organe paraît rationnelle, elle n'a pas encore donné de résultats parfaits; et même dans le cas des capsules surrénales, où l'adrénaline représente le mieux possible « le principe actif » de la glande, elle ne la remplace pas parfaitement. L'adrénaline ne possède sûrement pas toutes les propriétés de la glande surrénale, et, dès 1897, GILBERT, CARNOT et CHOAY, dans les comptes rendus de la Société de Biologie, faisaient très nettement cette discrimination. Et, de même que souvent il faut employer une drogue entière au lieu de ses alcaloïdes pour obtenir tel effet que la drogue donne et que l'alcaloïde ne donne pas, il faut souvent se contenter des méthodes pharmacologiques habituelles et préparer des « poudres de surrénales ».

Leur étude est délicate. Il nous faut en effet obtenir un produit réunissant l'ensemble des propriétés de l'organe frais, c'est-à-dire possédant une activité identique — ou du moins la plus semblable possible. Car il faut, d'une part, obtenir un produit de bonne conservation, et, d'autre part, ne pas oublier que l'opothérapie n'est efficace qu'à la condition de rester le domaine des « remèdes vivants » que décrivait déjà PLIN L'ANCIEN.

Les méthodes les plus utilisées dans l'opothérapie, pour faire des dissociations partielles d'activité des organes intéressants, sont basées sur l'action dissolvante des véhicules généralement employés. C'est ainsi que l'on peut préparer des extraits aqueux, glycéринés, alcooliques, salés, etc. La comparaison des divers modes de traitement des organes est un grave

problème de thérapeutique. Il a fait l'objet d'études très serrées de GILBERT et CARNOT, en collaboration avec CHOAY. Mais toutes les conclusions de ces recherches amenaient à cette constatation qu'il convient de recourir le plus exclusivement possible aux « extraits totaux » ou poudres d'organes. Ils ont l'avantage, comme l'a écrit le professeur CARNOT, « de ne pas attaquer, par la brutalité des procédés chimiques, l'édifice moléculaire, et d'utiliser les organes aussi proches que possible de leur état vivant » : ils répondent donc bien au vœu jadis émis par PLINE L'ANCIEN.

Qu'il nous soit permis de constater, en passant, que cette expression « d'extraits totaux » est assez mal choisie, puisqu'elle ne correspond pas du tout à la signification pharmacologique habituelle du mot « extrait ». CATILLON a bien insisté sur ce fait. Mais l'habitude a prévalu.

Leur préparation est très délicate et peut nécessiter des tours de mains très spéciaux. D'ailleurs leur définition même peut prêter à discussion.

Pour CHOAY, cette préparation comprend les opérations suivantes : 1° récolte, 2° mondage de tous les annexes, 3° pulpation, 4° dessiccation, et cet auteur ajoute : « Surtout, pas de traitements ultérieurs, par n'importe quel véhicule, dans le but d'éliminer des corps supposés indifférents ou nuisibles : graisses, lipoïdes, etc.... en somme, le seul traitement à envisager est celui qui consiste à priver les pulpes de toute leur eau ».

Mais la Commission du Codex a introduit une ma-

nipulation supplémentaire, qui est justement un traitement par l'éther, un de ces « véhicules » dont parle CHOAY. En effet, à l'article « POUDRES D'ORGANES », — remarquons que la Commission du Codex a avec raison adopté ce terme sans admettre la synonymie du mot « extraits totaux », comme nous l'avons fait remarquer tout à l'heure, — voici ce qui est dit : « *Prélevez les organes, dans des conditions d'asepsie rigoureuses, aussitôt après l'abatage de l'animal. Débarrassez-les des tissus étrangers (annexes, graisses, etc...) qui les accompagnent; lavez-les ensuite avec de l'eau stérilisée et saturée de chloroforme dans laquelle vous les maintiendrez plongés jusqu'au moment où vous les utiliserez.*

« *Divisez et pulpez ces organes après les avoir essuyés entre plusieurs feuilles de papier de soie stérilisé. Etalez en couche mince, dans une cuvette peu profonde, la pulpe ainsi obtenue et desséchez-la dans le vide en présence de l'acide sulfurique, ou, à l'abri des poussières de l'air, dans une étuve dont la température ne dépassera pas + 40°. Pulvérissez et passez au tamis n° 26.* »

Mais il ajoute alors en « OBSERVATION » : « Lorsque le tissu de l'organe contiendra des matières grasses dont il n'aura pas été possible de le débarrasser mécaniquement, il sera nécessaire, pour les éliminer, de traiter par l'éther la pulpe desséchée. » Et c'est avec raison qu'il ajoute : « Cette opération facilite la conservation du produit. »

Aussi la quatorzième Sous-Commission du Codex a-t-elle inscrit, dans son rapport de 1926 (*Journal de*

pharmacie et de chimie, p. 434) : « POUDRE DE GLANDES SURRÉNALES » (SYNONYME, SURRÉNINE) : « Elle résulte de la dessiccation et du traitement consécutif à l'éther des glandes surrénales de bœuf, ou parfois, mais plus rarement, de mouton et de cheval. »

La pharmacopée britannique fait faire ce dégraisage, non pas à l'éther, mais à l'éther de pétrole (ASTRUC).

Comme pour toutes les autres poudres d'organes, la préparation de la poudre de surrénales, qui nous intéresse, comprend donc une série d'opérations qui sont : la pulpation, l'étalement en couches minces et la dessiccation dans le vide sulfurique ou dans une étuve « dont la température ne dépassera pas 40° ».

Ce travail n'est évidemment jamais fait par le pharmacien, il est du ressort de la grande industrie, et encore ne doit-il l'être que de la grande industrie remarquablement bien outillée. CHOAY a étudié les procédés de concentration actuellement mis en œuvre : étuves, appareils à concentrer dans le vide, concentration à froid dans le vide profond pour agir le plus rapidement possible.

Il conclut au grand avantage de ces dernières méthodes, qui utilisent généralement l'action sur la pulpe étalée en couches minces, de pompes donnant un vide très profond dans une atmosphère desséchée par des substances avides d'eau, particulièrement l'acide sulfurique.

CHEVALIER, comme CHOAY, pense que les traitements à l'éther ne sont pas à recommander, pouvant enlever « des corps peu connus, mais actifs ». Or,

remarquons de suite que la quatorzième Sous-Commission du Codex a inscrit ce « dégraissage à l'éther » dans la rédaction de son Rapport; CHOAY en faisant partie, nous pensons qu'il a donc dû s'y rallier.

Le produit officinal doit être constitué par la poudre broyée et tamisée après la dessiccation par la méthode appropriée, et n'être additionné d'aucune substance étrangère destinée, soit à assurer la conservation des organes frais pendant leur transport de l'abattoir au laboratoire (antiseptiques, sels divers), soit à faciliter la dessiccation ou la pulvérisation des pulpes (poudres inertes, sucres, etc) (*Rapport de la 14^e Sous-Commission. Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1925, I. p. 401).

La surrénine se présente sous forme d'une poudre, de couleur chamois clair, qui brunit avec le temps lorsqu'elle est conservée dans de mauvaises conditions.

Au cours de nos expériences, nous avons eu l'occasion d'analyser 40 échantillons différents de poudre de surrénales, et nous avons pu remarquer que les caractères organoleptiques présentés par ces poudres étaient très variables. La couleur de ces poudres, loin d'être uniforme variait du gris clair au brun très foncé; quelques-unes étaient très ténues, et se laissaient difficilement mouiller par l'eau, d'autres, très grossières, se mouillaient facilement. Mais, disons-le de suite, peu importent ces caractères, ils ne permettent pas de faire *a priori* un pronostic quelconque au point de vue de la teneur en adrénaline de la surrénine.

Nous avons eu l'occasion, en effet, d'analyser des poudres ténues gris-clair, qui renfermaient peu ou pas du tout d'adrénaline, alors que d'autres, très grossières et brunes foncées, avaient un titre très approché du titre indiqué dans le rapport de la 14^e Sous-Commission du Codex, c'est-à-dire 10 pour 1.000.

ESSAI DES POUDRES SURRÉNALES

On peut appliquer à la poudre de surrénales tous les essais généraux des poudres d'organes que la 14^e Sous-Commission de Revision du Codex a exposés dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie* du 16 juin 1925, p. 403 et suivantes. Nous rappellerons ces essais :

1^o Dosage de l'humidité;

2^o Analyse des cendres:

a) Analyse qualitative : recherche du bore;

— recherche du fluor;

b) Analyse quantitative : dosage des cendres;

3^o Cendres solubles;

4^o Cendres insolubles;

5^o Chlorures;

6^o Substances organiques :

Amidon;

Dextrine;

Saccharine;

Sucres, surtout lactose.

7^o Recherche des antiseptiques organiques, particulièrement le formol (voir plus haut travaux d'ABELOUS et DELAS).

8° Examen micrographique direct de la poudre. Mais l'existence dans la glande surrénale d'une substance bien définie chimiquement et d'une haute activité chimique, l'adrénaline, fait que l'essai des poudres de surrénales peut être beaucoup plus spécifique. Et la même Sous-Commission, dans son rapport, propose, pour la poudre de surrénale, l'essai suivant :

1° La teneur en cendres ne doit pas excéder 7 %;

2° La poudre ne doit pas contenir de sucres (lactose, saccharose), de formol, d'amidon, etc. Ces recherches se feront ainsi qu'il est dit aux « essais généraux » rappelés plus haut.

3° Réaction colorée de l'adrénaline, de Bailly, servant à un dosage colorimétrique de la poudre, par comparaison avec une solution type d'adrénaline chimiquement pure à 1 pour 10.000. (Nous reviendrons plus loin sur ce procédé, que nous avons utilisé au cours de ces recherches.)

La teneur en adrénaline ne doit pas être inférieure à 10 pour 1.000.

M. FABRE, pharmacien des hôpitaux de Paris, a montré parfaitement l'excellence de ce procédé qu'il place à côté des meilleures méthodes physiologiques.

Mais, puisque la physiologie a montré qu'adrénaline et surrénales totales ne sont pas identiques, et que l'on ne saurait attribuer comme seul rôle aux surrénales totales la sécrétion de l'adrénaline, ce dosage chimique est peut-être insuffisant, et TIFFENEAU, en particulier, a fait de très sérieuses études sur les essais physiologiques des préparations de sur-

rénales. « Toutefois, comme l'a fait remarquer FABRE, étant donnée notre ignorance sur l'activité physiologique et la nature chimique des autres principes possibles de la médullaire, ou de ceux de la corticale, on utilise, pour le dosage biologique des extraits surrénaux, les réactifs physiologiques de l'adrénaline », à savoir :

1° L'élévation de la pression artérielle consécutive à l'injection au chat et au lapin, à moelle ou vagues sectionnés mécaniquement ou physiologiquement par l'atropine.

2° L'hyperglycémie qu'accompagne parfois de la glycosurie.

3° L'accélération du cœur énervé par section bilatérale des vagues et extirpation des ganglions étoilés.

Le sectionnement de la moelle ou des vagues peut se faire mécaniquement — section réelle — ou physiologiquement — atropinisation de l'animal —. La pharmacopée des Etats-Unis a adopté pour l'essai biologique de la poudre de surrénales l'étude comparative sur le même animal, atropinisé au préalable, des variations de la pression artérielle à la suite de l'injection intraveineuse de cette poudre (en solution), variations inscrites sur un cylindre enregistreur et traduisant l'activité vaso-constrictive spécifique de l'adrénaline.

Voici d'ailleurs les indications données à ce sujet dans la Pharmacopée Américaine (*traduit de la Pharmacopée Américaine*, édition septembre 1916, tome IX, p. 604) :

« L'essai des produits de la glande surrénale est
« réalisé au moyen d'une comparaison de l'augmen-
« tation de la pression sanguine produite chez un
« chien par l'injection d'une préparation aqueuse de
« la glande avec celle produite par une solution
« d'une force connue de lévo-méthylamino-éthanol-
« catéchine ($C^9H^{13}NO^3$).

SOLUTION TYPE

« Préparer une solution aqueuse de lévo-méthyla-
« mino-éthanolcatéchine à 1 pour 1.000 en se ser-
« vant d'acide hydrochlorique suffisamment dilué et
« d'après cette solution, préparer une deuxième so-
« lution de la force de 1 pour 100.000, en ajoutant
« 1 gramme de la solution primitive à 1 pour 1.000.
« à 99 grammes de solution physiologique de chlo-
« rure de sodium. Cette dernière solution devrait
« être préparée extemporanément pour chaque es-
« sai.

« Préparer une solution en ajoutant un gramme
« de glande surrénale séchée et réduite en poudre
« fine à 100 grammes d'eau distillée contenant 10
« grammes d'acide chlorhydrique dilué. Laisser ma-
« cérer ce mélange durant 24 heures en l'agitant fré-
« quemment, puis filtrer sur un filtre sec. La solution
« est alors prête pour l'usage.

« CHIENS. — L'animal, qui doit être d'une taille
« moyenne, est anesthésié avec un anesthésique con-
« venable. Il est préparé pour une estimation de la
« pression sanguine de la manière habituelle par
« l'insertion d'une canule convenable dans une ar-

« tère carotide, qui est elle-même reliée à un mano-
« mètre à mercure ordinaire. La trachée est mise à
« nu et une canule insérée dedans, de façon que
« l'animal puisse recevoir la respiration artificielle
« pendant la durée de l'expérience.

« La veine fémorale de chaque côté est mise à nu
« et une canule est insérée de chaque côté. Celles-ci
« doivent être ajustées avec des morceaux courts de
« petits tubes de caoutchouc servant de jonction avec
« les seringues à injecter: on se procurera deux se-
« ringues en verre graduées de 5 cm³, l'une servira
« pour injecter la mesure type, et l'autre pour la pré-
« paration aqueuse de la glande.

« Avant que l'expérience soit faite, au cas où un
« mouvement musculaire, tel qu'une contraction, au-
« rait lieu, le chien recevra par injection intravei-
« neuse une dose suffisante de curare, mais si l'ani-
« mal est profondément anesthésié, cela peut ne pas
« être nécessaire. Le chien recevra aussi une dose
« suffisante de sulfate d'atropine (0,001 à 0,002
« mmgr.) pour paralyser le vague, et on constatera
« cette paralysie par l'excitation électrique.

« Le tracé de la pression sanguine peut être inscrit
« sur un cylindre enregistreur.

« Il faut faire des injections à intervalle régulier,
« et ces intervalles ne doivent pas durer moins de
« cinq minutes.

« Alors une canule et une seringue sont remplies
« avec la solution type, préparée comme ci-dessus,
« et dont on injecte un cm³. L'augmentation de la
« pression sanguine doit être en dessous de la

« moyenne, soit de 30 à 60 mm., et, au cas où ce
« chiffre est de beaucoup dépassé, une deuxième in-
« jection de 0 cm³ 5 peut être faite 5 minutes après.
« Dès qu'on a obtenu une dose satisfaisante, un cm³
« de la préparation aqueuse de la glande peut être
« injecté avec la deuxième seringue dans la veine fé-
« morale du côté opposé.

« Dans les injections qui suivent, on peut augmen-
« ter ou diminuer cette dose, selon les besoins, jus-
« qu'à ce qu'on arrive à un nombre tel qu'il donne
« la même élévation de pression sanguine que la
« dose établie de la solution type quand les deux
« solutions sont données à doses alternatives. Quand
« on a obtenu ce rapport, il faut le confirmer sur le
« même animal en faisant l'injection dans les côtés
« opposés à ceux où elle a été faite précédemment.

« Avant de faire ces expériences affirmatives, il est
« nécessaire de laver les canules très soigneusement,
« et d'y introduire ensuite de nouvelles solutions.

« Le rapport d'activité trouvé entre ces deux solu-
« tions peut être confirmé par des injections faites
« sur un deuxième animal en se servant de nouvel
« extrait aqueux de la glande préparée de la même
« manière que précédemment.

« D'après les résultats ainsi obtenus, la force de la
« préparation aqueuse de la glande peut être déter-
« minée par calcul et exprimée en termes qui indi-
« quent son activité relative comparée à la mesure
« type.

« TYPE. — 1 gr. de « suprarénalum siccum » con-
« tient l'équivalent de 10 milligrammes de lévo-mé-
« thylamino-éthanolcatéchine. »

Les détails de cet essai ont été particulièrement bien mis au point par M. TIFFENEAU, et un tel contrôle physiologique, effectué par un opérateur expérimenté, est d'une sécurité indiscutable.

Comme l'indique FABRE, « les réponses de l'animal donnent des résultats remarquablement constants dans le cas d'essai de solutions d'adrénaline pure; si, parfois, lors de l'essai de préparations surrénales, on observe des divergences, celles-ci peuvent être expliquées par l'action de produits divers qui accompagnent le principe hypertenseur dans la glande. »

Enfin, la conservation des poudres de surrénales doit se faire dans des conditions parfaites de siccité et de température peu élevée, sinon de nombreuses et profondes altérations sont susceptibles de se produire très rapidement, comme dans tous les produits biologiques.

CHAPITRE IV

Solutions d'adrénaline. — Diverses formules

Dans la pratique pharmaceutique courante, l'adrénaline est très utilisée aussi sous forme de solution au millième. Mais, pendant longtemps il n'y a eu aucune formule de cette solution, à notre pharmacopée française, malgré l'indication « on l'emploie sous forme de solution acide au millième », en une courte « OBSERVATION » à la fin de l'article « ADRÉNALINE », Chacun avait ainsi la liberté d'opérer à sa façon. Or, comme l'ont très bien signalé, dès 1921, RICHARD et MALMY, cela ne « semble pas rationnel pour un médicament de valeur commerciale aussi élevée et d'une activité thérapeutique et physiologique aussi importante ».

Aussi les modes de dissolution ont-ils été, jusqu'au supplément du Codex 1923, fort nombreux, et variant presque avec chaque fabricant. Et, de plus, il était alors presque obligatoire pour le pharmacien, de

s'adresser à l'industrie, aucune formule n'étant à sa disposition pour qu'il puisse préparer lui-même son soluté d'adrénaline. Aussi, les formules différentes utilisées, assurant au produit une conservation variable et des altérations plus variables encore, embarrassaient singulièrement le praticien, et les produits dénommés « *solutions d'adrénaline à 1 pour 1.000* » présentaient souvent des différences d'activité considérables.

D'autre part, l'adrénaline étant employée par la voie hypodermique, pure ou associée à d'autres médicaments, ses solutions ont, dans certains cas, à être stérilisées, ou plutôt, à être rendues stériles : soit qu'on ait vraiment à les stériliser, soit que l'on cherche à les préparer aseptiquement. Il est alors bien évident que les solutions pourront se conduire de façon toute différente, selon la formule qui aura servi à les préparer, selon les adjuvants, les dissolvants et les agents conservateurs qui entreront en composition. Cette question est d'ailleurs d'autant plus intéressante que, très fréquemment, l'adrénaline est associée à d'autres médicaments, la novocaïne, par exemple, dont la stérilisation est délicate et peut-être considérablement influencée par les agents chimiques qui ont servi justement à préparer la solution d'adrénaline.

Nous avons rappelé que, jusqu'au supplément du Codex 1923, il n'y avait point de formule officielle pour la préparation de la solution au 1/1.000 d'adrénaline et que de nombreuses formules étaient alors utilisées en vue de sa préparation. Les plus importan-

tes, parmi les formules publiées, vont être étudiées ou simplement rappelées.

L'adrénaline, peu soluble, pour ne pas dire insoluble dans l'eau, y est solubilisée complètement par une petite quantité d'*acide chlorhydrique*, qui donne un *chlorhydrate d'adrénaline* très soluble. C'est la presque totalité des formules qui utilisent cet agent dissolvant.

A la place de l'*acide chlorhydrique*, on a utilisé un *mélange*, généralement, à parties égales, d'*acide citrique* et d'*acide tartrique*. Mais cette formule n'est pas à recommander, parce que les solutions ainsi faites sont d'excellents bouillons de culture et cultivent très facilement.

Certains fabricants ont utilisé comme agents conservateurs *le camphre* et *la chlorétone*. Mais le *camphre*, soluble en trop faible proportion, est insuffisant.

Les altérations de l'adrénaline en solution, outre sa destruction partielle par des microorganismes, lorsque les solutions cultivent, consistent en la formation de produits de coloration rose, qui ne sont autres que des produits d'oxydation.

Nous n'envisagerons évidemment pas le cas où les solutions ont été préparées avec de l'adrénaline synthétique racémique, provenant, on le sait, du non dédoublement des tartrates. Or, on sait que l'adrénaline droite est moins active au point de vue physiologique, si bien que l'adrénaline racémique a un pouvoir vaso-constricteur deux fois plus faible que celui de l'adrénaline gauche, seule officinale. Nous

n'envisagerons pas cette question, car il y a là une falsification que, seul, le polarimètre peut déceler, les réactions colorées d'oxydation sur lesquelles sont basés les procédés colorimétriques de dosage de l'adrénaline dans ses solutions et ses préparations se comportant de même avec les trois isomères stéréochimiques.

Aussi, en 1921, RICHARD et MALMY, ayant rappelé combien il y aurait intérêt à adopter une formule de préparation de cette solution qui assure une bonne conservation du produit, publiaient-ils une étude d'une formule stable et de bonne conservation.

Ils commencent par rappeler en un tableau condensateur quelques formules :

	(I)	(II)	(III)
	GR.	GR.	GR.
ADRÉNALINE CRISTALLISÉE	1 »	1 »	1 »
CHLORURE DE SODIUM PUR	7,50	7,50	»
ACIDE CHLORHYDRIQUE OFFICINAL.	0,75	»	1 »
CHLORÉTONE	2,50	»	»
ACIDE BORIQUE	»	1 »	»
ACIDE CITRIQUE	»	1 »	»
BISULFITE DE SOUDE	»	»	0,10
EAU DISTILLÉE, q. s. p.....	1000 »	1000 »	1000 »

On y trouve donc des dissolvants et des agents conservateurs, comme nous l'avons mentionné plus haut, ainsi que du chlorure de sodium destiné à rendre les solutions au 1/1.000 d'adrénaline sensiblement isotoniques du sang dans lequel on peut avoir à les déverser par la voie intraveineuse.

Mais la diversité même de ces adjuvants fait songer de suite aux différences de densités, donc diffé-

rences de teneur en adrénaline selon qu'on envisage poids ou volumes; et ce qui est tout aussi grave, aux différences de tensions superficielles, ayant pour conséquence ce gros inconvénient pharmacologique de donner des nombres de gouttes tout à fait différents au gramme. C'est même là la base d'un article humoristique du Docteur HERVOUET, paru dans le *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, XXVII, n° 12, en décembre 1920.

Les recherches de RICHARD et MALMY eurent d'abord pour but précis d'obtenir des solutions d'adrénaline incolores, se conservant sans altération en ampoules. Ces auteurs commencèrent par essayer divers dissolvants tous en milieu au chlorure de sodium : ils essayèrent l'*acide chlorhydrique*, l'*acide carbonique*, l'*acide sulfureux*, l'*acide salicylique*.

Des essais, en milieu neutre ou même légèrement alcalin, tentés avec du *borate de soude*, ne convinrent pas du tout, parce qu'au contraire le milieu est favorable à une oxydation. Et ils concluent en disant : « Des différentes solutions acides essayées, celle qui nous a paru avoir les plus grands avantages est celle faite à l'aide de l'*acide sulfureux* ». Ce dernier, en effet, réunit plusieurs avantages; il agit tout à la fois comme dissolvant, réducteur et antiseptique très fortement actif. On empêche donc, du même coup, ou du moins, on retarde considérablement l'apparition des produits d'oxydation roses, et l'envahissement de la solution par les moisissures. Ils signalèrent le très grand intérêt de cette action antiseptique puisqu'elle « assure aux solutions d'adrénaline une stérilité par-

faite évitant tout emploi de la chaleur ». Ils signalaient bien, d'ailleurs, tout l'intérêt qu'a alors cette stérilité des solutions d'adrénaline, car la pratique est courante dans les services hospitaliers d'ajouter de la solution d'adrénaline extemporanément à du sérum artificiel, physiologique ou glucosé, et cela, au moment même de faire l'injection.

Et, après de nombreux essais, ils adoptaient la formule :

ADRÉNALINE OFFICINALE	1 gr.
SO ² GAZEUX	1
NaCl PUR ET DESSÉCHÉ	7 gr. 50
EAU DISTILLÉE, q. s. p.....	1000 cc.

Voici le mode opératoire qu'ils ont indiqué. Dissoudre l'adrénaline dans 100 cm³ de solution physiologique de chlorure de sodium contenant 10 gr. d'acide sulfureux par litre. La dissolution est instantanée. Compléter à 1.000 gr. avec la solution de chlorure de sodium préalablement stérilisée.

Ainsi préparée, cette solution se conserve très bien en flacons pleins et bien bouchés, ainsi qu'en ampoules. Elle peut être associée sans aucun inconvénient aux anesthésiques locaux, comme la novocaïne ou la stovaïne avec lesquels on emploie couramment la solution d'adrénaline au 1/1000.

Dans le même article, RICHARD et MALMY indiquent aussi la façon de doser la solution de SO².

Dans un ballon de 100 cm³, on mesure 50 cm³ d'eau, 10 cm³ de la solution concentrée de SO², et eau distillée q. s. p. 100 cm³ (solution A). Dans une fiole con-

que, on verse 40 cm³ d'iode N/10 et 10 cm³ de la solution A, on mélange et on titre l'excès d'iode par la solution d'hyposulfite N/10 (n). On aura ainsi :

$(40 - n) \times 0,0032 = \text{SO}^2$ contenu dans un cm³ de la solution concentrée primitive.

DEBUCQUET indique, comme conclusions à ses études orientées dans le même sens que celles de RICHARD et MALMY, qu'il a obtenu de bons résultats avec, comme agent de préparation et de conservation, *l'acide benzoïque* sous forme de solution aqueuse saturée.

La formule indiquée par Debucquet est la suivante :

ADRÉNALINE PURE (base)	1 gr.
CHLORURE DE SODIUM PUR	7 gr.
EAU DISTILLÉE BOUILLIE <i>et saturée</i>	
<i>d'acide benzoïque, q. s. p.</i>	1000 cm ³

En voici le mode de préparation. Dans une éprouvette graduée, introduire un certain volume (environ les deux tiers du volume final) de solution aqueuse saturée d'acide benzoïque. Ajouter l'adrénaline. Agiter quelques instants, l'adrénaline se dissout presque instantanément. Ajouter ensuite le chlorure de sodium et, après avoir agité quelques minutes, parfaire le volume total par addition de solution aqueuse saturée d'acide benzoïque. La solution est ensuite homogénéisée par agitation, puis filtrée sur papier Berzélius, en prenant la simple précaution d'opérer à l'abri d'une lumière directe et trop vive. Le filtrat est d'une limpidité parfaite et absolument incolore.

Ainsi préparée, cette solution, soit d'adrénaline simple, soit associée à des anesthésiques (novocaïne, par exemple) est mise en ampoules. Il est absolument nécessaire d'employer un matériel de verrerie préalablement stérilisé par la chaleur sèche. Il n'est pas indispensable de recourir au remplissage en atmosphère carbonique. La filtration sur paroi poreuse peut être préjudiciable.

La solution ainsi préparée a une activité physiologique maxima que viennent corroborer les résultats obtenus par son usage presque quotidien, dans les différents services de l'hôpital militaire d'instruction du Val-de-Grâce.

DEBUCQUET rapporte ainsi que le service de stomatologie au Val-de-Grâce, a constaté que cette solution d'adrénaline associée à la novocaïne, employée pour les extractions dentaires par injections intra-alvéolaires, donnait une ischémie telle que l'on voit après l'opération la racine complètement blanche. L'ischémie et l'anesthésie sont si parfaites que, depuis l'utilisation de cette solution, aucune extraction ne s'est montrée douloureuse. Les hémorragies immédiates n'ont pas été observées. Les hémorragies secondaires n'ont pas été plus fréquentes qu'habituellement et elles relèvent plutôt de l'état général du sujet que du vaso-constricteur employé.

BRETEAU, un peu plus tôt d'ailleurs, avait montré tous les avantages de l'acide benzoïque pour la préparation des ampoules de la solution novocaïne-adrénaline, employant, lui aussi, une solution saturée d'acide benzoïque.

La question a été étudiée très complètement par BRIDEL, pour élucider le rôle du SO^2 et l'emploi plus commode du bisulfite de soude, comme succédané de l'anhydride sulfureux proposé par RICHARD et MALMY. Il a plus particulièrement étudié la formule novocaïne-adrénaline, mais il a pu montrer que le jaunissement de cette solution provenait de la novocaïne seule et non pas de l'adrénaline : aussi, nous n'insisterons pas.

Et c'est sans doute à la suite des observations précédentes que la Commission du Codex, dans son supplément du 24 septembre 1923, s'est arrêtée, pour le soluté d'adrénaline au millième à la formule suivante :

ADRÉNALINE OFFICINALE	0,10
CHLORURE DE SODIUM PUR	0,70
ACIDE CHLORHYDRIQUE OFFICINAL	IV goutt.
SOLUTÉ OFFICINAL DE BISULFITE DE SOUDE.	XII goutt.
EAU DISTILLÉE	100 gr.

incontestablement la meilleure de toutes utilisant le chlorure de sodium pour l'isotonie, l'acide chlorhydrique pour la dissolution de l'adrénaline, et du bisulfite de soude, qui, en milieu acide, maintient toujours en dissolution et dans l'atmosphère de la solution, une quantité suffisante de SO^2 pour agir comme antiseptique et comme réducteur empêchant les altérations de l'adrénaline par oxydation.

CHAPITRE V

Travaux personnels

I. — Dosage de l'adrénaline dans les solutions et les poudres de surrénales commerciales

L. GRIMBERT et A. LECLÈRE ont proposé, en 1915, pour la caractérisation de traces d'apomorphine, une réaction colorée que DENIGÈS a étendu, en 1918, à la recherche et au dosage colorimétrique de l'adrénaline. Cette réaction est si sensible qu'elle permet de caractériser cet alcaloïde dans une solution aqueuse dont la dilution est de l'ordre du millionième.

M. O. BAILLY, ayant eu l'occasion de rechercher et de doser l'adrénaline dans des poudres de surrénales, a reconnu que, parmi les réactions colorées de l'adrénaline, celle de DENIGÈS, GRIMBERT, LECLÈRE constituait vraiment la réaction de choix pour ce cas particulier. C'est aussi l'avis de M. FABRE, pharmacien des hôpitaux de Paris, qui a reconnu « que les ré-

sultats donnés par ce procédé chimique étaient parfaitement concordants avec ceux fournis par l'essai biologique ».

Voici la technique enseignée par BAILLY et suivie pour nos différents dosages d'adrénaline, soit dans les solutions commerciales, soit dans les poudres de surrénales, soit dans les surrénales fraîches.

A. — Introduire successivement dans une fiole jaugée de 100 cm³ :

<i>Poudre de surrénales</i>	1 gr.
<i>Acide sulfurique normal</i>	1 cm ³
<i>Eau distillée</i>	5 cm ³

laisser macérer un quart d'heure en ayant soin d'agiter fréquemment, compléter à 100 cm³ avec Q. S. d'eau distillée et laisser encore un quart d'heure en contact, en agitant de temps en temps. Filtrer.

B. — D'autre part, introduire dans un tube à essai :

<i>Acétate de sodium</i>	1 gr.
<i>Eau distillée</i>	8 cm ³

agiter jusqu'à dissolution, puis ajouter :

<i>Filtrat ci-dessus</i>	2 cm ³
--------------------------------	-------------------

mélanger et ajouter :

Solution de HgCl² à 5 p. 100... III gouttes

mélanger à nouveau.

Il ne tarde pas à apparaître une belle coloration rouge qui atteint son maximum d'intensité au bout de trois minutes environ et qui est même suffisam-

ment intense et stable pour se prêter à un dosage colorimétrique par comparaison avec la solution d'adrénaline suivante de titre connu :

<i>Adrénaline pure</i>	0 gr. 01
<i>Acide sulfurique normal</i>	1 cm ³
<i>Eau distillée, q. s. pour faire..</i>	100 cm ³

En suivant point par point la technique ci-dessus indiquée, nous avons dosé l'adrénaline :

1° Dans les solutions commerciales d'adrénaline. Nos résultats se trouvent consignés dans le *tableau I*.

2° Dans les poudres de surrénales commerciales (*voir résultats dans le tableau II*).

3° Dans les surrénales des différents mammifères (*tableau III à XVI*).

Voici la technique que nous avons suivie pour LE DOSAGE DE L'ADRÉNALINE DANS LES CAPSULES SURRÉNALES FRAICHES :

Les capsules pesées sont broyées au mortier avec une fois et demie (MANCEAU indique 10 fois, ce chiffre nous paraît exagéré) leur poids de sulfate de soude desséché, jusqu'à disparition totale des surrénales. Suivant la dilution désirée, on ajoute 10 cc. d'acide sulfurique N/10 pour 100 cm³. On broie et on introduit le mélange dans une éprouvette graduée. On laisse un quart d'heure en contact en agitant fréquemment. On complète ensuite au volume désiré avec de l'eau distillée, on agite de temps en temps en laissant en contact un quart d'heure. Au bout de ce temps, on filtre.

On prélève 5 cm³ du filtrat que l'on met dans un tube à essai contenant 1 gr. d'acétate de soude. On agite jusqu'à dissolution; on ajoute VIII gouttes de bi-chlorure de mercure à 5 pour 100, on retourne le tube deux ou trois fois. Une teinte rose se forme assez lentement. On compare après 30 minutes, avec une solution rigoureusement titrée d'adrénaline à 0,01 %, comme indiquée précédemment.

REMARQUE I. — M. le Professeur LEULIER a été conduit par certaines idées théoriques à nous faire étudier le phénomène qui se passe lors du maintien des capsules surrénales pendant 24 heures dans le vide sulfurique. Nous verrons justement par l'étude comparative des tableaux suivants qu'il se passe dans ces conditions un « *enrichissement* » en teneur adrénalinique. C'est ce que nous appellerons « *l'enrichissement dans le vide sulfurique* » ou « *phénomène du mûrissement* », phénomène, dont il est possible de tirer des idées physiologiques très intéressantes, et nous avons essayé de le faire.

REMARQUE II. — Pour que ce phénomène ne soit pas influencé par l'augmentation apparente de richesse adrénalinique due à une dessiccation des capsules dans le vide sulfurique, tous nos échantillons de surrénales ont été pesés en même temps, avant la mise en Scheibler. Aussi, pour tous les animaux sur lesquels nous avons opéré, nous avons prélevé des échantillons moyens de la surrénale droite et de la surrénale gauche, tous les deux le plus rapidement possible pesés: un pour l'analyse immédiate, l'autre

pour l'étude de l'enrichissement. Et c'est à ces poids avant « *vide sulfurique* » que seront rapportées les teneurs.

REMARQUE III. — Nous avons jugé nécessaire de filtrer avant de colorimétrer, car le sublimé fait flocculer une certaine quantité de matières albuminoïdes qui rendent la liqueur opalescente.

REMARQUE IV. — Pour la chèvre, le mouton, le porc, nous avons constitué des lots contenant alternativement une surrénale droite et une surrénale gauche, soit pour le dosage immédiat, soit pour l'enrichissement dans le vide sulfurique. Pour les cobayes tous nos lots sont de six surrénales (alternativement droites et gauches).

Pour les chevreaux, les lapins, les rats, nous avons également constitué de semblables lots (de 4 surrénales pour les chevreaux, de 4 pour les lapins, de 8 pour les rats).

TABLEAU I

Solutions d'adrénaline du commerce

Solutions	Titre ‰	Solutions	Titre ‰
<i>Solution I</i>	1 gr.	<i>Solution IV</i>	1 gr.
<i>Solution II</i>	0 gr. 57	<i>Solution V</i>	1 gr. 06
<i>Solution II'</i>	0 gr. 62	<i>Solution VI</i>	0 gr. 81
<i>Solution II''</i>	0 gr. 96	<i>Solution VI'</i>	0 gr. 78
<i>Solution II'''</i>	0 gr. 81	<i>Solution VII</i>	1 gr. 13
<i>Solution III</i>	0 gr. 96	<i>Solution VII'</i>	1 gr. 03
<i>Solution III'</i>	0 gr. 90	<i>Solution VIII</i>	1 gr.
<i>Solution IX</i>	0 gr. 64	<i>Solution X</i>	1 gr.

TABLEAU II

Poudres de surrénales

Poudres commerciales	Titre ‰ de l'extrait	Poudres commerciales	Titre ‰ de l'extrait
<i>Poudre I</i>	6 gr. 25	<i>Poudre IV</i> ⁶	8 gr. 70
<i>Poudre II</i>	6 gr. 66	<i>Poudre V</i>	8 gr. 57
<i>Poudre I</i> ² ...	traces légères d'adrénaline	<i>Poudre VI</i>	pas trace d'adrénaline
<i>Poudre II</i>	3 gr. 33	<i>Poudre VII</i> ¹ ...	pas trace d'adrénaline
<i>Poudre III</i> ¹	3 gr. 44	<i>Poudre VII</i>	13 gr. 15
<i>Poudre II</i> ²	10 gr. 20	<i>Poudre VIII</i>	9 gr. 52
<i>Poudre III</i>	4 gr. 80	<i>Poudre IX</i> ¹	9 gr. 52
<i>Poudre III</i> ¹	5 gr.	<i>Poudre XII</i> ...	pas trace d'adrénaline
<i>Poudre III</i> ²	5 gr. 00	<i>Poudre XIII</i> ..	pas trace d'adrénaline
<i>Poudre III</i> ³	5 gr. 20	<i>Poudre XIII</i> ¹ ..	traces légères d'adrénaline
<i>Poudre III</i> ⁴	5 gr. 15	<i>Poudre XIV</i>	9 gr. 09
<i>Poudre III</i> ⁵	6 gr. 40	<i>Poudre XV</i>	2 gr. 50
<i>Poudre IX</i>	9 gr. 09	<i>Poudre XVI</i>	7 gr. 69
<i>Poudre X</i>	8 gr. 38	<i>Poudre XIX</i>	5 gr. 00
<i>Poudre XI</i>	pas trace d'adrénaline	<i>Poudre XVII</i> ..	pas trace d'adrénaline
<i>Poudre XI</i> ¹	pas trace d'adrénaline	<i>Poudre XVII</i> ¹ ..	pas trace d'adrénaline
<i>Poudre IV</i>	5 gr. 70	<i>Poudre XVIII</i>	traces légères d'adrénaline
<i>Poudre IV</i> ¹	6 gr. 50		
<i>Poudre IV</i> ²	6 gr. 50		
<i>Poudre IV</i> ³	7 gr. 69		
<i>Poudre IV</i> ⁴	6 gr. 80		
<i>Poudre IV</i> ⁵	6 gr. 90		

TABLEAU III

Surrénales de Bœuf

Désignation des animaux	Poids total des surrénales	Dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales fraîches	
		Prise d'essai	Adrénaline ‰
<i>Bœuf I</i>	16 gr. 450	8 gr. 518	3 gr. 01
<i>Bœuf II</i> ...	22 gr. 234	10 gr. 622	1 gr. 88
<i>Bœuf III</i> ...	32 gr. 149	16 gr. 587	1 gr. 31
<i>Bœuf IV</i> ...	14 gr. 422	6 gr. 612	1 gr. 31
<i>Bœuf V</i>	15 gr. 684	8 gr. 152	1 gr. 91
<i>Bœuf VI</i> ...	17 gr. 354	8 gr. 942	2 gr. 32
<i>Bœuf VII</i> ...	15 gr. 904	9 gr. 392	2 gr. 10
<i>Bœuf VIII</i> ..	19 gr. 447	6 gr. 550	3 gr. 05
<i>Bœuf IX</i>	?	3 gr. 435	3 gr. 36
<i>Bœuf X</i>	?	3 gr. 662	2 gr. 73

Désignation des animaux	Poids total des surrénales	Dosage de l'adrénaline dans les mêmes surrénales après un séjour de 24 heures dans le vide sulfurique		
		Prise d'essai	Adrénaline ‰	Enrichissement
<i>Bœuf I¹</i> ...	16 gr. 450	7 gr. 932	3 gr. 07	+ 0 gr. 06
<i>Bœuf II¹</i> ...	22 gr. 234	11 gr. 612	1 gr. 91	+ 0 gr. 03
<i>Bœuf III¹</i> ..	32 gr. 149	15 gr. 562	1 gr. 95	+ 0 gr. 64
<i>Bœuf IV¹</i> ..	14 gr. 422	7 gr. 810	2 gr. 51	+ 1 gr. 20
<i>Bœuf V¹</i> ...	15 gr. 684	7 gr. 532	2 gr. 50	+ 0 gr. 59
<i>Bœuf VI¹</i> ..	17 gr. 354	8 gr. 412	2 gr. 58	+ 0 gr. 26
<i>Bœuf VII¹</i> ..	15 gr. 904	6 gr. 512	2 gr. 98	+ 0 gr. 88
<i>Bœuf VIII¹</i> ..	19 gr. 447	12 gr. 897	—	—
<i>Bœuf IX¹</i> ..	?	4 gr. 158	3 gr. 61	+ 0 gr. 21
<i>Bœuf X¹</i> ...	?	3 gr. 664	3 gr. 54	+ 0 gr. 81

TABLEAU IV

Surrénales de vache

Désignation des animaux	Dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales fraîches	
	Prise d'essai	Adrénaline ‰
<i>Vache I</i>	16 gr. 020	1 gr. 13
<i>Vache II</i>	9 gr. 291	2 gr. 40
<i>Vache III</i>	8 gr. 930	1 gr. 99
<i>Vache IV</i>	7 gr. 622	1 gr. 74
<i>Vache V</i>	9 gr. 513	2 gr. 34
<i>Vache VI</i>	9 gr. 801	2 gr. 29

Désignation des animaux	Dosage de l'adrénaline dans les mêmes surrénales après un séjour de 24 heures dans le vide sulfuriqué		Enrichissement observé ‰
	Prise d'essai	Adrénaline ‰	
<i>Vache I¹</i>	15 gr. 737	1 gr. 76	+ 0 gr. 63
<i>Vache II¹</i>	9 gr. 680	2 gr. 86	+ 0 gr. 46
<i>Vache III¹</i>	7 gr. 713	2 gr. 16	+ 0 gr. 17
<i>Vache IV¹</i>	10 gr. 207	2 gr. 33	+ 0 gr. 59
<i>Vache V¹</i>	9 gr. 478	2 gr. 35	+ 0 gr. 01
<i>Vache VI¹</i>	9 gr. 851	2 gr. 58	+ 0 gr. 29

TABLEAU V

Surrénales de taureau

Désignation des animaux	Dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales fraîches	
	Prise d'essai	Adrénaline ‰
<i>Taureau I</i>	8 gr. 005	2 gr. 89
<i>Taureau II</i>	8 gr. 042	2 gr. 87
<i>Taureau III</i>	10 gr. 228	2 gr. 03
<i>Taureau IV</i>	11 gr. 374	1 gr. 81
<i>Taureau V</i>	5 gr. 579	2 gr. 71

Désignation des animaux	Dosage de l'adrénaline dans les mêmes surrénales après un séjour de 24 heures dans le vide sulfurique		Enrichissement observé ‰
	Prise d'essai	Adrénaline ‰	
<i>Taureau II¹</i>	6 gr. 657	3 gr. 75	+ 0 gr. 86
<i>Taureau III¹</i>	9 gr. 298	2 gr. 44	+ 0 gr. 43
<i>Taureau IIII¹</i>	8 gr. 415	2 gr. 94	+ 0 gr. 91
<i>Taureau IV¹</i>	10 gr. 658	1 gr. 95	+ 0 gr. 14
<i>Taureau VI¹</i>	5 gr. 832	2 gr. 85	+ 0 gr. 14

TABLEAU VI

Surrénales de cheval

Désignation des animaux	Poids total des surrénales	Dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales fraîches	
		Prise d'essai	Adrénaline ‰
<i>Cheval I</i> ...	39 gr.	4 gr. 720	1 gr. 62
<i>Cheval II</i> ...	28 gr. 200	4 gr.	3 gr. 01
<i>Cheval III</i> ..	32 gr.	4 gr. 850	2 gr. 69
<i>Cheval IV</i> ...	21 gr. 050	3 gr. 980	2 gr. 57
<i>Cheval V</i> ...	31 gr. 550	5 gr. 770	2 gr. 25
<i>Cheval VI</i> ..	31 gr. 500	4 gr. 420	2 gr. 74
<i>Cheval VII</i> ..	47 gr. 500	7 gr. 150	2 gr. 20
<i>Cheval VIII</i> ..	29 gr. 440	8 gr. 660	1 gr. 86
<i>Cheval IX</i> ..	15 gr. 690 (une)	7 gr. 060	1 gr. 71
<i>Cheval X</i> ...	28 gr. 920	7 gr. 155	2 gr. 07

Designation des animaux	Poids total des surrénales	Dosage de l'adrénaline dans les mêmes surrénales après un séjour de 24 h. dans le vide sulfurique		Enrichissement observé ‰
		Prise d'essai	Adrénaline ‰	
<i>Cheval I¹</i> ...	39 gr.	5 gr. 700	1 gr. 92	+ 0 gr. 30
<i>Cheval II¹</i> ..	28 gr. 200	3 gr. 820	3 gr. 56	+ 0 gr. 55
<i>Cheval III¹</i> ..	32 gr.	4 gr. 810	2 gr. 83	+ 0 gr. 14
<i>Cheval IV¹</i> .	21 gr. 050	3 gr. 620	3 gr. 26	+ 0 gr. 69
<i>Cheval V¹</i> ..	31 gr. 550	5 gr. 570	2 gr. 39	+ 0 gr. 14
<i>Cheval VI¹</i> ..	31 gr. 500	4 gr. 420	3 gr. 20	+ 0 gr. 46
<i>Cheval VII¹</i> ..	47 gr. 500	7 gr. 150	2 gr. 17	— 0 gr. 03
<i>Cheval VIII¹</i> ..	29 gr. 440	8 gr. 060	—	—
<i>Cheval IX¹</i> .	15 gr. 690(1)	7 gr. 060	—	—
<i>Cheval X¹</i> ..	28 gr. 920	7 gr. 155	—	—

TABLEAU VII

Surrénales de mouton

Désignation des animaux	Poids total des surrénales	Dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales fraîches	
		Prise d'essai	Adrénaline ‰
<i>Mouton I</i> ...	3 gr. 865	1 gr. 870	0 gr. 90
<i>Mouton II</i> ..	3 gr. 732	1 gr. 855	1 gr. 40
<i>Mouton III</i> ..	4 gr. 170	2 gr. 110	1 gr. 13
<i>Mouton IV</i> ..	3 gr. 836	1 gr. 919	0 gr. 97
<i>Mouton V</i> ..	3 gr. 477	1 gr. 719	1 gr. 02
<i>Mouton VI</i> ..	3 gr. 221	1 gr. 532	0 gr. 76
<i>Mouton VII</i> ..	3 gr. 710	1 gr. 880	0 gr. 74
<i>Mouton VIII</i> ..	3 gr. 840	1 gr. 775	1 gr. 00
<i>Mouton IX</i> ..	4 gr. 093	1 gr. 990	0 gr. 88
<i>Mouton X</i> ..	4 gr. 618	2 gr. 340	0 gr. 73
<i>Mouton XI</i> ..	4 gr. 386	2 gr. 271	1 gr. 76

Désignation des animaux	Poids total des surrénales	Dosage de l'adrénaline dans les mêmes surrénales après un séjour de 24 h dans le vide sulfurique		Enrichissement observé ‰
		Prise d'essai	Adrénaline ‰	
<i>Mouton I¹</i> ...	3 gr. 865	1 gr. 995	1 gr. 18	+0 gr. 28
<i>Mouton II¹</i> ..	3 gr. 732	1 gr. 877	1 gr. 71	+0 gr. 31
<i>Mouton III¹</i> ..	4 gr. 170	2 gr. 060	1 gr. 32	+0 gr. 19
<i>Mouton IV¹</i> ..	3 gr. 836	1 gr. 917	1 gr. 56	+0 gr. 59
<i>Mouton V¹</i> ..	3 gr. 477	1 gr. 758	1 gr. 18	+0 gr. 16
<i>Mouton VI¹</i> ..	3 gr. 221	1 gr. 689	1 gr. 27	+0 gr. 51
<i>Mouton VII¹</i> ..	3 gr. 710	1 gr. 830	1 gr. 13	+0 gr. 39
<i>Mouton VIII¹</i> ..	3 gr. 840	2 gr. 065	1 gr. 36	+0 gr. 36
<i>Mouton IX¹</i> ..	4 gr. 093	2 gr. 103	1 gr. 53	+0 gr. 65
<i>Mouton X¹</i> ...	4 gr. 618	2 gr. 278	0 gr. 66	—0 gr. 07
<i>Mouton XI¹</i> ..	4 gr. 386	2 gr. 115	1 gr. 57	—0 gr. 19

TABLEAU VIII

Surrénales de porc

Désignation des animaux	Poids total des surrénales	Dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales fraîches	
		Prise d'essai	Adrénaline ‰
<i>Porc I</i>	5 gr. 262	2 gr. 706	0 gr. 92
<i>Porc II</i>	4 gr. 922	1 gr. 976	1 gr. 23
<i>Porc III</i>	4 gr. 922	2 gr. 926	0 gr. 89
<i>Porc IV</i>	5 gr. 182	2 gr. 466	0 gr. 79
<i>Porc V</i>	10 gr. 902	6 gr. 016	1 gr. 32
<i>Porc VI</i>	7 gr. 572	3 gr. 606	0 gr. 63
<i>Porc VII</i>	5 gr. 342	2 gr. 876	0 gr. 99
<i>Porc VIII</i>	4 gr. 422	2 gr. 166	1 gr. 56

Désignation des animaux	Poids total des surrénales	Dosage de l'adrénaline dans les mêmes surrénales après un séjour de 24 h. dans le vide sulfurique		Enrichissement observé ‰
		Prise d'essai	Adrénaline ‰	
<i>Porc I'</i>	5 gr. 262	2 gr. 556	1 gr. 46	+ 0 gr. 54
<i>Porc II'</i>	4 gr. 922	2 gr. 946	1 gr. 37	+ 0 gr. 14
<i>Porc III'</i>	4 gr. 922	1 gr. 996	1 gr. 25	+ 0 gr. 36
<i>Porc IV'</i>	5 gr. 182	2 gr. 716	0 gr. 80	+ 0 gr. 01
<i>Porc V'</i>	10 gr. 902	4 gr. 886	1 gr. 57	+ 0 gr. 25
<i>Porc VI'</i>	7 gr. 572	3 gr. 966	0 gr. 81	+ 0 gr. 18
<i>Porc VII'</i>	5 gr. 342	2 gr. 466	1 gr. 001	+ 0 gr. 01
<i>Porc VIII'</i>	4 gr. 422	2 gr. 256	1 gr. 47	— 0 gr. 09

TABLEAU IX

Surrénales de chevreaux

Désignation des animaux	Poids total des surrénales	Dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales	
		Prise d'essai	Adrénaline ‰
<i>Chevreau I</i>	0 gr. 658	totale	1 gr. 05
<i>Chevreau II</i>	0 gr. 558	d°	0 gr. 79
<i>Chevreau III</i> ...	0 gr. 483	d°	2 gr. 00
<i>Chevreau IV</i> ...	0 gr. 360 (g.)	d°	1 gr. 29
<i>Chevreau V</i> ...	0 gr. 318 (g.)	d°	2 gr. 07
<i>Chevreau VI</i>	0 gr. 323	d°	1 gr. 52
<i>Chevreau VII</i> ..	0 gr. 297	d°	1 gr. 53
<i>Chevreau VIII</i> ..	0 gr. 300	d°	1 gr. 72
<i>Chevreau IX</i> ...	0 gr. 243	d°	2 gr. 09
<i>Chevreau X</i> ...	0 gr. 353	d°	1 gr. 37
<i>Chevreau XI</i> ...	0 gr. 521	d°	1 gr. 76
<i>Chevreau XII</i> ..	0 gr. 511	d°	1 gr. 18

TABLEAU X

Surrénales de lapins

Désignation des animaux	Poids total des surrénales	Dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales	
		Prise d'essai	Adrénaline ‰
<i>Lapin I</i>	0 gr. 400	totale	0 gr. 31
<i>Lapin II</i>	0 gr. 468	d°	0 gr. 42
<i>Lapin III</i>	0 gr. 438	d°	0 gr. 22
<i>Lapin IV</i>	0 gr. 448	d°	0 gr. 31
<i>Lapin V</i>	0 gr. 368	d°	0 gr. 28
<i>Lapin VI</i>	0 gr. 726	d°	0 gr. 27
<i>Lapin VII</i>	0 gr. 458	d°	0 gr. 36

TABLEAU XI

Surrénales de chèvre

Désignation des animaux	Poids total des surrénales	Dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales environ 6 h. après la mort	
		Prise d'essai	Adrénaline ‰
<i>Chèvre I</i>	4 gr. 950	totale	1 gr. 55
<i>Chèvre II</i>	2 gr. 210	d°	1 gr. 30
<i>Chèvre III</i>	4 gr. 755	d°	1 gr. 91
<i>Chèvre VI</i>	4 gr. 570	d°	0 gr. 45
<i>Chèvre V</i>	2 gr. 540	d°	1 gr. 60
<i>Chèvre VI</i>	2 gr. 510	d°	2 gr. 34
<i>Chèvre VII</i>	2 gr. 140	d°	0 gr. 93
<i>Chèvre VIII</i>	4 gr. 115	d°	1 gr. 82
<i>Chèvre IX</i>	3 gr. 430	d°	2 gr. 33
<i>Chèvre X</i>	3 gr. 300	d°	2 gr. 36

TABLEAU XII

Surrénales de chats

Désignation des animaux	Poids total des surrénales	Dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales	
		Prise d'essai	Adrénaline ‰
<i>Chat I</i>	0 gr. 340	totale	1 gr. 07
<i>Chat II</i>	0 gr. 240	d°	0 gr. 72
<i>Chat III</i>	0 gr. 327	d°	0 gr. 24
<i>Chatte (gestation)</i>	0 gr. 733	d°	0 gr. 30
<i>Chat V</i>	0 gr. 295	d°	0 gr. 54
<i>Chat VI</i>	0 gr. 420	d°	0 gr. 80
<i>Chat VII</i>	0 gr. 480	d°	0 gr. 65
<i>Chat VIII</i>	0 gr. 300	d°	0 gr. 88
<i>Chat IX</i>	0 gr. 305	d°	1 gr. 87
<i>Chat X</i>	0 gr. 410	d°	0 gr. 68

TABLEAU XIII

Surrénales de rats

Nous avons opéré de la façon suivante :

Après avoir tué 4 rats, nous les avons immédiatement dépecés, et nous avons prélevé aussitôt leurs surrénales.

Nous avons broyé ces 8 surrénales avec une quantité égale de sulfate de soude anhydre, de façon à obtenir une poudre fine, que nous avons traitée selon la méthode indiquée par Bailly.

Nous avons noté :

Poids total des 8 surrénales = 0 gr. 20;

Adrénaline contenue = 0 gr. 52 pour 1000.

Surrénales de cobayes normaux

LOTS DE CAPSULES SUR RÉNALES FRAICHES	1	2	3	4	5	6	7	8
Prise d'essai.....	2 gr 286	1 gr 921	1, 497	1, 302	1, 055	1, 060	0, 568	0, 580
Volume du liquide de macération...	50 cc	50 cc	50 cc	50 cc	30 cc	30 cc	30 cc	30 cc
Dosage après 30 minutes de ma- cération-réaction colorée après une $\frac{1}{2}$ heure.	= coloration lente d'un rose à peine sensible.							
	= coloration rose, nette, mais légère, correspondant à 0 gr. 10 0/00 environ.							
					0, 22	0, 22	0, 18	0, 20

Capsules surrénales du même lot après 24 h. de séjour dans le vide sulfurique

	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'
Prise d'essai.....	2, 531	1, 777	1, 494	1, 277	0, 995	1, 055	0, 532	0, 570
Volume du liquide de macération...	50 cc	50 cc	50 cc	50 cc	30 cc	30 cc	30 cc	30 cc
Dosage après 30 minutes de ma- cératton-réaction colorée au maxi- mum après une $\frac{1}{2}$ heure.	0, 26	0, 25	0, 17	0, 15	0, 21	0, 29	0, 31	0, 30

TABLEAU XV

Cobayes soumis à l'avitomine C

(en collaboration avec MM. les professeurs G. Mouriquand et A. Leulier)

	24 ^{me} jour		25 ^{me} jour		27 ^{me} jour		29 ^{me} jour		32 ^{me} jour
	Capsules fraîches	Après 24 h. de séjour dans le vide	Capsules fraîches	Après 24 h. de séjour dans le vide	Capsules fraîches	Après 24 h. de séjour dans le vide	Capsules fraîches	Après 24 h. de séjour dans le vide	Après 24 heures de séjour dans le vide sulfurique
Prise d'essai	1,039	0,929	1,328	1,166	1,021	0,898	1,222	1,067	0,227
Vol. du liq. de mac.	40 cc.	40 cc.	40 cc.	40 cc.	40 cc.	40 cc.	40 cc.	40 cc.	40 cc.
Dosage sur 5 cc. après $\frac{1}{2}$ h. macé- ration - Réaction color. maxima après 30'	0,12	0,23	0,08	0,17	0,09	0,21	0,16	0,19	0,16

TABLEAU XVI

Désignation des animaux	Poids moyen des deux surrénales	Quantité d'adrénaline			Poids moyen des animaux
		contenue dans les surrénales Moyenne ‰	contenue dans les deux surrénales	contenue par kilogramme d'animal	
Rat	0 gr. 05	0 gr. 13	0 gr. 0000065	0 gr. 0000000065	0 kg. 200
Cobaye . . .	0 gr. 28	0 gr. 17	0 gr. 0000476	0 gr. 0000000476	0 kg. 400
Lapin	0 gr. 445	0 gr. 324	0 gr. 00014	0 gr. 000056	2 kg. 500
Chat	0 gr. 385	0 gr. 77	0 gr. 00030	0 gr. 000075	4 kg. 000
Chevreau . .	0 gr. 424	1 gr. 53	0 gr. 00064	0 gr. 000032	20 kg. 000
Chèvre . . .	3 gr. 450	1 gr. 65	0 gr. 00569	0 gr. 000094	60 kg. 000
Mouton . . .	3 gr. 904	1 gr. 02	0 gr. 00390	0 gr. 000078	50 kg. 000
Porc	6 gr. 065	1 gr. 04	0 gr. 00630	0 gr. 000042	150 kg. 000
Bœuf	19 gr. 205	2 gr. 11	0 gr. 04050	0 gr. 000067	600 kg. 000
Vache	23 gr. 000	1 gr. 98	0 gr. 04550	0 gr. 000091	500 kg. 000
Taureau . . .	21 gr. 000	2 gr. 46	0 gr. 05160	0 gr. 000086	600 kg. 000
Cheval	32 gr. 530	2 gr. 38	0 gr. 07740	0 gr. 000154	500 kg. 000

Commentaires

De l'examen comparatif de ces divers tableaux, nous allons pouvoir tirer un certain nombre de constatations intéressantes.

Si nous considérons le taux de la teneur en adrénaline pour 1000 des glandes, chez les divers animaux, nous pouvons, tout d'abord, constater que ces différentes teneurs pour mille sont sensiblement proportionnelles au poids des animaux (*voir tableau XVI*), ou, du moins, que la teneur pour 1000 est d'autant plus grande que l'on a affaire à de plus gros animaux; d'autre part, que les deux variations, pourcentage de la teneur surrénalienne en adrénaline et poids de l'animal varient exactement dans le même sens.

Mais, en ce qui concerne les valeurs absolues, nous ne sommes pas d'accord cependant avec un certain nombre d'auteurs qui ont publié, bien avant nous, des résultats sur ce sujet.

A. SEIDELL et F. FINGER ont publié, en 1915, des résultats, établis, il est vrai, avec des méthodes que nous ne connaissons pas et ne pouvons, par conséquent, juger. D'après ces auteurs, la teneur moyenne en adrénaline de la poudre de glandes desséchées serait de 2 gr. 50 pour 1000 pour les surrénales de porc et de brebis et de 6 pour 1000 pour celles de bœuf. Nous nous contenterons de signaler que la teneur maxima que nous ayons enregistrée pour le mouton

était de 1 gr. 76 pour 1000, et pour le bœuf de 3 gr. 07 pour 1000.

Pour ces mêmes auteurs, la poudre de surrénales du commerce devrait renfermer de 4 à 5 pour 1000 d'adrénaline; ce n'est pas l'avis de la 14^e Sous-Commission du Codex, qui, comme nous l'avons vu plus haut, a estimé que ces poudres opothérapiques devraient titrer au moins 10 pour 1000.

D'autre part, M. FOURNEAU, dans son traité « *Préparation des médicaments organiques* », a publié des résultats obtenus par des méthodes colorimétriques. Nous avons eu l'occasion de signaler, dans une communication faite à la Société de Pharmacie de Lyon (janvier 1927), une contradiction flagrante entre les chiffres publiés par M. FOURNEAU et les exigences de la Commission du Codex. En effet, d'après cet auteur, il existe 0 gr. 125 d'adrénaline chez le chat (par kg de glandes), 0 gr. 300 chez le mouton et 0 gr. 247 chez la baleine; si ces chiffres étaient exacts, on ne pourrait pas, avec les glandes de mouton signalées comme utilisables par la Commission du Codex, préparer une poudre de surrénales à 10 pour 1000 de principe actif. Car, si 1.000 gr. de glandes fraîches laissent, après dessiccation et délipoïdage à l'éther, 200 gr. de poudre, on voit qu'un kilo de cette poudre renfermera $0,30 \times 5$, soit 1 gr. 50 d'adrénaline par kilo.

Au fond, la constatation physiologique la plus intéressante que nous retirions de l'examen de ces tableaux, est l'existence très réelle du phénomène d'enrichissement en teneur adrénalinienne des capsules

surrénales après un séjour de 24 heures dans le vide sulfurique. Tout se passe très exactement comme si l'adrénaline existait dans les surrénales sous forme d'une combinaison non totalement accessible à ses réactions caractéristiques, combinaison labile, qui ne laisse passer l'adrénaline que peu à peu, progressivement et lentement — mais très régulièrement — à l'état de liberté. Nous avons assez fréquemment obtenu des « *enrichissements* » approchant 50 pour 100 en plus, de la teneur du premier dosage; et cela d'autant plus que celui-ci a été fait le plus tôt possible après le prélèvement des capsules sur le cadavre de l'animal. Lorsque l'enrichissement est faible, c'est, dans la totalité des cas, chaque fois que le premier dosage a été fait longtemps après le prélèvement des surrénales.

Ces constatations rigoureuses, précises et constantes nous permettent d'affirmer qu'il s'agit là d'un phénomène régulier et bien réel.

Ce phénomène d'enrichissement a fait d'ailleurs l'objet d'une publication récente de MM. G. MOURIQUAND et LEULIER. Les chiffres que nous donnons aujourd'hui sont une confirmation de ce qu'ils avaient observé chez le cobaye et une preuve que l'adrénaline n'est pas totalement libre dans les surrénales.

Comme conclusions pratiques, nous poserons une question que voici : « *Pourquoi, étant donnée la richesse de certaines glandes fraîches, certaines poudres de surrénales commerciales ne renferment-elles point trace d'adrénaline ? Pourquoi, la plupart en renferment-elles un taux inférieur à 10 pour 1000 ?* »

En effet, sur 40 poudres analysées provenant de

firmes les plus diverses, et envoyées, sur notre demande, par conséquent supposées fraîches, 7 ne renfermaient pas d'adrénaline, 3 en renfermaient des traces, 27 avaient des taux variant de 2 gr. 50 à 9,52 pour 1000, une titrait 10 gr. 20 pour 1000, et une autre, la seule, 13 gr. 15 pour 1000.

Il nous semble que c'est le cas de dire « *tant vaut la fabrication, tant vaut le produit* ».

OBSERVATIONS

Surrénales humaines

Adultes

OBSERVATION I

Jean Ch..., 73 ans. Salle St-Augustin. Décédé le 8 février 1927, le soir, autopsié le 10, le matin.

Il s'agit d'un malade qui entre dans le service du professeur Bard, complètement impotent, alité d'une façon absolue depuis longtemps, et porteur d'escharres fessières. Le motif de son entrée à l'hôpital est dû à une poussée pulmonaire aiguë avec température.

A l'examen, on se trouve en présence d'un malade cachectique, prostré, présentant des signes diffus de bronchite, avec râles humides aux bases. La tension est de 13. Le pouls est à 75. L'examen viscéral est négatif. Les réflexes sont normaux. Ni sucre ni albumine dans les urines.

A l'autopsie : On ne note qu'un foyer basal de congestion. Surrénales prélevées 30 heures après la mort. Le poids total des deux surrénales est de 9 grammes 440.

La quantité d'adrénaline renfermée a été de 0 gr. 21 pour 1.000.

OBSERVATION II

Louis F..., 69 ans, Salle R. Lépine, décédé le 9 février 1927, le soir, autopsié le 11 février.

Bronchite chronique avec emphysème et poussée de broncho-alvéolite à répétition. Douleurs cervico-scapulaires droi-

tes, sans support anatomique cliniquement appréciable (arthrite probable de la colonne cervicale). Bronchopneumonie terminale.

Description anatomique : Obésité, péricholécystite ancienne, organes cyaniques, pas de bronchopneumonie. La mort paraît devoir être rattachée à une grippe sans localisation parenchymateuse.

Tension : 155/95. Ni sucre, ni albumine dans les urines.

Pas de bacilles de Koch dans les crachats. Réaction de Wassermann négative.

Les capsules surrénales ont été prélevées 26 heures après la mort. Leur poids était de 7 gr. 807.

L'adrénaline qui y était contenue était égale à 0 gr. 10 pour 1.000.

OBSERVATION III

Pierre M..., 50 ans, Salle Sabran (Hôtel-Dieu), service de M. le professeur Froment, décédé le 13 février 1927, autopsié le 14 février, 28 heures après sa mort.

Diagnostic clinique : Congestion pleuro-pulmonaire gauche, à début apparent brusque. Epanchement pleural gauche.

A l'autopsie : Pachypleurite formant une véritable coque qui entoure le poumon. Symphyse pleuro-diaphragmatique. Présence de nodules caséux dans la région hilare et dans le poumon.

Poids des surrénales : 11 gr. 416.

Nous avons dosé 0 gr. 38 d'adrénaline pour 1.000.

OBSERVATION IV

Emile S..., 19 ans, Salle Ste-Marthe, service de M. le docteur Tavernier, décédé le 10 février 1927, autopsié le 11 février 1927, c'est-à-dire 28 heures environ après la mort.

Diagnostic clinique : Hémophilie. Arthrites hémophiliques multiples.

A l'autopsie, nous n'avons pu recueillir qu'une seule surrénale, pesant 4 gr. 047.

Nous y avons dosé 0 gr. 76 d'adrénaline pour 1.000.

OBSERVATION V

Mme Ch..., épouse B..., 50 ans, Salle Sainte-Marie (Hôtel-Dieu), service de M. le Professeur Cade, décédée le 11 février 1927, autopsiée le 12 février, 28 heures après la mort.

Diagnostic clinique : Cirrhose alcoolique typique.

Réaction de Wassermann : Négative.

A l'autopsie, on remarque l'existence de nombreuses granulations sur le péritoine (spécificité?), un foie petit mais dur.

Poids total des surrénales : 8 gr. 397.

Nous avons dosé 0 gr. 07 d'adrénaline pour 1.000.

OBSERVATION VI

Alfred Br..., 30 ans, Salle Saint-Jean (Hôtel-Dieu), service de M. le Professeur Courmont, décédé le 8 février 1927, autopsié le 10 janvier, 28 heures après sa mort.

Diagnostic clinique : Tuberculose ulcéro-caséuse avec cavités aux deux sommets. Allure subaiguë.

Réaction de Bordet-Wassermann : Légèrement positive.

Crachats : Présence de bacilles de Koch.

Tension artérielle : 125/60.

Poids total des deux surrénales : 6 gr. 730. On y a mis en évidence 0 gr. 44 pour 1.000 d'adrénaline.

OBSERVATION VII

Marius B..., 41 ans, Salle Saint-Jean (Hôtel-Dieu), service de M. le Professeur Courmont, décédé le 13 février 1927, dans l'après-midi, a été autopsié le 15 février, c'est-à-dire 30 heures après la mort.

Diagnostic clinique : Bacillose pulmonaire.

Examen des crachats : Présence de B. K.

Poids total des deux surrénales : 6 gr. 900. Nous y avons mis en évidence 0 gr. 31 pour 1.000 d'adrénaline.

OBSERVATION VIII

Raymonde M..., 33 ans, décédée à la Salle Caillemer (Hôtel-Dieu), service du Docteur Dufourt, le 11 février 1927, a été autopsiée le 12 février.

Diagnostic clinique : Bacilliose pulmonaire.

Poids total des deux surrénales : 9 gr. 357.

On y a mis en évidence 0 gr. 18 pour 1.000 d'adrénaline.

OBSERVATION IX

G..., veuve F..., 81 ans, décédée à la Salle Caillemer, service du Docteur Dufourt, le 13 février 1927, le soir, a été autopsiée le 15 février.

Diagnostic clinique : Grippe infectieuse.

Poids total des deux surrénales : 8 gr. 550.

Nous y avons mis en évidence 0 gr. 25 pour 1.000 d'adrénaline.

Enfants

OBSERVATION I

Raymonde D..., âgée de 2 mois, Crèche Saint-Ferdinand, Hôpital de la Charité, service de M. le Professeur Mouriquand. Décédée le 16 février 1927, autopsiée le 18 février dans la matinée, c'est-à-dire 26 à 28 heures après la mort. Diagnostic clinique : Athrepsie.

Poids total des deux surrénales : 2 gr. 880.

Nous n'avons pas trouvé trace d'adrénaline, par la méthode de Bailly.

OBSERVATION II

Jeanne Z..., âgée de 3 ans, Salle E. Weill (Charité), service de M. le Professeur Mouriquand, décédée le 16 février 1927, autopsiée le 18 février dans la matinée, c'est-à-dire 26 à 28 heures après la mort.

Le diagnostic clinique, qui a été fait, a été celui de coqueluche, et broncho-pneumonie.

Poids total des deux surrénales : 5 gr. 100.

Nous avons trouvé 0 gr. 04 pour 1.000 d'adrénaline (R. Bailly).

OBSERVATION III

Maria V..., âgée de 2 mois, Crèche Saint-Ferdinand (Charité), service de M. le Professeur Mouriquand, décédée le 17 février 1927, autopsiée le 18 février.

Le diagnostic clinique fait a été celui de broncho-pneumonie.

Les surrénales ont été prélevées 26 heures après la mort.

Leur poids était de 3 gr. 801.

Nous n'avons pas trouvé trace d'adrénaline à l'analyse.

OBSERVATION IV

Léon V..., âgé de 5 ans, Hôpital de la Charité, service de M. le Professeur Mouriquand, décédé le 24 février 1927, autopsié 28 heures après la mort.

Diagnostic clinique : Diabète et tuberculose.

Poids des deux surrénales : 7 gr. 400.

Nous avons trouvé 0 gr. 06 pour 1.000 d'adrénaline.

OBSERVATION V

Jean Ph..., âgé de 20 mois, Crèche Saint-Ferdinand (Charité), service de M. le Professeur Mouriquand, décédé le 26 février 1927, autopsié 28 heures après sa mort.

L'enfant entre dans le service avec de la diarrhée, des vomissements. Athrepsie guérie. Est atteint de pyodermite. Finalement, congestion pulmonaire entraînant la mort.

A l'autopsie, on trouve un gros foie et un rein gauche atrophié.

Poids des deux surrénales : 3 grammes.

Nous n'avons trouvé que des traces indosables d'adrénaline.

OBSERVATION VI

François G..., enfant né à 6 mois 1/2, mort à 19 jours, le 21 février 1927, service de M. le Professeur Mouriquand, autopsié le 22 février, c'est-à-dire 28 heures après la mort.

Diagnostic clinique : Tuberculose.

Poids des surrénales : 2 gr. 190.

Nous n'avons pas trouvé trace d'adrénaline (Réaction de Bailly).

OBSERVATION VII

B..., âgé de 4 jours, maternité de l'Hôtel-Dieu, décédé le 11 février 1927, autopsié 28 heures après sa mort.

Diagnostic clinique :

A l'autopsie, nous n'avons pu nous procurer qu'une seule surrénale (la droite), pesant : 0 gr. 397.

Nous n'avons pas trouvé trace d'adrénaline.

OBSERVATION VIII

R..., âgé de 8 mois, Crèche Saint-Ferdinand (Charité), service de M. le Professeur Mouriquand, décédé le 23 février 1927, à 11 heures, autopsié le 24 à 15 heures.

Diagnostic clinique : Bronchite, diarrhée, vomissements.

Poids total des deux surrénales : 2 gr. 200.

Nous n'y avons pas mis d'adrénaline en évidence.

Commentaires relatifs aux surrénales humaines

Les teneurs en adrénaline observées dans cette série de dosages sur les capsules surrénales humaines sont extrêmement faibles, mais comparables cependant avec les chiffres notés par VON F. LUCKSCH.

Nous ferons observer qu'elles ne représentent pas la proportion d'adrénaline contenue dans les surrénales de l'homme sain et vivant. En effet, des expériences inédites de MM. les Professeurs MOURIQUAND et LEULIER sur le cobaye démontrent que l'adrénaline disparaît rapidement après la mort. Si le prélèvement des capsules est fait après 24 heures, il n'en reste sensiblement que la cinquième partie.

Ceci prouve, au surplus, l'absolue nécessité qu'il y a à préparer des poudres opothérapiques avec des glandes fraîches.

La réaction de Bailly et les agents conservateurs

Nous avons préparé les solutions conservatrices suivantes :

1° MÉTABISULFITE DE SOUDE. — Solution au 1/10.000.

2° ACIDE OXALIQUE. — Nous avons pris 5 cm³ de la solution d'acide oxalique N/10 que nous avons étendus à 50 cm³ avec de l'eau distillée.

1 cm³ de la solution d'acide oxalique N/10 = 0,0063 d'acide oxalique cristallisé, on a donc une solution à 0,63 pour 1.000.

3° FORMOL. — Nous avons d'abord fait une solution mère de la façon suivante : nous avons pris 1cm^3 de formol que nous avons mis dans un flacon jaugé et nous avons étendu à 100 cm^3 .

Puis, nous avons pris 5 cm^3 de cette solution mère que nous avons étendus à 50 cm^3 avec H_2O distillée.

4° HYPOSULFITE DE SOUDE. — Nous avons fait une solution mère en prenant 7 cm^3 de la solution d'hyposulfite N/10, correspondant à $0,015 \times 7 = 0,105$ d'hyposulfite de soude, puis nous avons étendu à 100 cm^3 .

Nous avons pris alors 5 cm^3 de cette solution que nous avons étendus à 50 cm^3 . Nous avons ainsi une solution à $1,05/10.000$.

5° CHLORÉTONE. — Nous avons fait une solution à $1/10.000$.

6° ACIDE BENZOÏQUE. — Solution à $1/10.000$.

7° BISULFITE DE SOUDE. — Nous avons fait d'abord une solution mère, avec 1 cm^3 de bisulfite de soude que nous avons étendue à 100 cm^3 avec de l'eau distillée dans un flacon jaugé. Puis nous avons pris 5 cm^3 de cette solution que nous avons étendus à 50 cm^3 .

Pour nous rendre compte de l'influence que pouvaient avoir les agents chimiques, employés comme conservateurs des solutions d'adrénaline commerciales, nous avons opéré de la façon suivante. Nous

avons préparé une solution mère à 1 pour 1000 d'adrénaline synthétique Poulenc, rigoureusement titrée. Nous avons pris 10 cm³ de cette solution que nous avons étendus à 100 cm³ avec de l'eau distillée, ce qui nous a donné une solution au 1/10.000.

C'est cette dernière solution que nous emploierons dans la suite comme solution-témoin.

Puis, nous additionnerons cette solution d'un volume déterminé des différentes solutions conservatrices, dont nous déterminerons le titre par rapport à la solution témoin, qui, elle, n'en renferme pas.

Nous avons ainsi :

Métabisulfite de soude	Acide oxalique	Formol	Hyposulfite de soude
Avec un demi cm ³ de solution conservatrice :			
témoin : 25	témoin : 25	témoin : 25	témoin : 25
Sol. I : 25	Sol. II : 25	Sol. III : 29	Sol. IV : 27

Avec 1 cm ³ de solution conservatrice :			
témoin : 25	témoin : 25	témoin : 25	témoin : 25
Sol. I' : 27	Sol. II' : 28,5	Sol. III' : 28	Sol. IV' : 24

Avec 2 cm ³ de solution conservatrice :			
témoin : 25	témoin : 25	témoin : 25	témoin : 25
Sol. II'' : 39,5	Sol. II'' : 39	Sol. III'' : 39,5	Sol. IV'' : 27

Chlorétone	Acide benzoïque	Bisulfite de soude
Avec un demi cm ³ de solution conservatrice :		
témoin : 25	témoin : 25	témoin : 20
Sol. V : 25,5	Sol. VI : 25	Sol. VII : 20

Avec 1 cm ³ de solution conservatrice :		
témoin : 25	témoin : 25	témoin : 20
Sol. V' : 27,5	Sol. VI' : 26,8	Sol. VII' : 21

Avec 2 cm ³ de solution conservatrice :		
témoin : 25	témoin : 25	témoin : 20
Sol. V'' : 30	Sol. VI'' : 29	Sol. VII'' : 26,5

REMARQUE

Si on ajoute des volumes de solutions conservatrices cinq fois supérieurs au dernier ajouté, c'est-à-dire égaux à 10 cm³, nous avons pour :

L'hyposulfite de soude : un précipité jaune se produisant dès l'addition du bichlorure de mercure. Ce précipité se dépose et vire au noir.

L'acide benzoïque : la solution reste incolore et limpide pendant un quart d'heure, puis vire au rose et devient opalescente.

La chlorétone : la coloration vire au rose immédiatement.

Le formol : la solution reste incolore et limpide.

Le métabisulfite : la solution reste incolore et limpide.

Réaction au nitrite de soude

Parmi les différentes réactions de l'adrénaline, il en est une qui a particulièrement retenu notre attention : c'est la réaction au nitrite de soude.

Si, à une solution d'adrénaline au 1/10.000 (renfermant seulement adrénaline + acide sulfurique + eau distillée), on ajoute IV gouttes d'une solution de nitrite de soude à 1 pour 100, on voit se développer une belle coloration rose, virant au rouge groseille. Cette coloration atteint son maximum d'intensité au bout de 5 heures et persiste 48 heures. Même au bout de ce temps, on remarque encore une proportionnalité des teintes à la quantité d'adrénaline con-

tenue dans les solutions, quoique ces teintes aient nettement diminué d'intensité.

Nous avons préparé la solution d'adrénaline suivante : 0 gr. 10 d'adrénaline sont dissous dans 10 cm³ d'acide sulfurique N/10, dans un ballon jaugé de 100 cm³. On étend la quantité de liquide à 100 cm³, on a ainsi une solution au 1/1000. En prenant 10 cm³ de cette solution, et en les étendant à 100 cm³, on a une solution au 1/10.000. Ce sera cette dernière solution qui va servir à nos expériences.

Si, dans 3 tubes à essais, dans chacun desquels nous aurons mesuré respectivement 1 cm³, 1 cm³ 50, et 2 cm³ de solution d'adrénaline au 1/10.000, que nous aurons étendus à 10 cm³, avec de l'eau distillée, on fait tomber IV gouttes de solution de nitrite de soude à 1 pour 100, on remarque, en comparant ces diverses solutions entre elles une certaine proportionnalité entre les teintes.

On a ainsi :

$$\begin{array}{ccc}
 T = 2 \text{ cc} = 10 (\text{color.}) & - T = 1 \text{ cc } 5 = 20 (\text{color.}) & - T = 1 \text{ cc} = 15 \\
 \downarrow & \downarrow & \downarrow \\
 1 \text{ cc } 5 \left\{ \begin{array}{l} \text{calculé } 13,3 \\ \text{trouvé } 13,4 \end{array} \right. & 1 \text{ cc} \left\{ \begin{array}{l} \text{calculé } 30 \\ \text{trouvé } 33 \end{array} \right. & 0 \text{ cc } 50 \left\{ \begin{array}{l} \text{calculé } 30 \\ \text{trouvé } 32 \end{array} \right.
 \end{array}$$

SOLUTIONS COMMERCIALES

Nous avons utilisé cette réaction avec les solutions d'adrénaline commerciales; et nous avons pu remarquer qu'il fallait 7 ou 8 heures, et même davantage, avant que le maximum d'intensité fut atteint. Nous avons pensé que ce fait devait être imputé à la pré-

sence dans ces solutions d'agents conservateurs tels que le bisulfite de soude, la chlorétone, l'acide benzoïque, etc., tous corps se comportant comme des anti-oxydants.

Si à de telles solutions on ajoute quelques dixièmes de centimètre cube d'acide sulfurique N/10, on remarque que la réaction se trouve singulièrement sensibilisée. Au lieu d'attendre comme précédemment 5 h. pour colorimétrer, cette opération peut se faire au bout de 30 minutes.

En opérant comme précédemment sur plusieurs solutions commerciales, nous avons trouvé les résultats suivants :

	Solution 1 à 1/10.000	Solution 3 d°	Solution 4 d°	Solution 5 d°	Solution 7 d°
	2 cc sol. adrénaline + 8 cc eau dist. + 0 cc 3 SO ⁴ H ² N/10 + IV gouttes sol. nitrite à 1 %				
Réaction après 30 minutes	témoin=25 sol. 1 = 25	témoin=25 sol. 3 = 25	témoin=25 sol. 4 = 25	témoin=25 sol. 5 = 25	témoin=25 sol. 7 = 24,5
	↓	↓	↓	↓	↓
Titres	1 ‰	1 ‰	1 ‰	1 ‰	1,02 ‰

Autrement dit : les titres trouvés pour ces solutions sont sensiblement les mêmes que ceux donnés par la réaction de Bailly.

Comme on peut en juger, la réaction au nitrite de soude est simple à pratiquer et permet de déterminer facilement, en un minimum de temps de 30 minutes, le titre d'une solution quelconque d'adrénaline.

Action du noir animal sur les solutions d'adrénaline

Nous avons pris une solution d'adrénaline au 1 pour 1000 quelconque. Nous avons fait un témoin avec 2 cm³ de cette solution. Puis, nous avons pris 20 cm³ de cette même solution, que nous avons additionnés de 5 grammes de noir animal. Nous avons agité et laissé en contact cinq minutes en agitant de temps en temps. Nous avons filtré le mélange et prélevé 2 cm³ de filtrat sur lesquels nous avons pratiqué la réaction de Bailly.

Nous avons constaté qu'avec le filtrat au noir animal, la réaction de Bailly était nulle. Nous n'avons pas remarqué de coloration rose se produire, nous n'avons noté que l'apparition d'un précipité blanchâtre après l'addition du bichlorure de mercure.

Nous avons conclu à une rétention de l'adrénaline par le noir animal, ce qu'avait remarqué avant nous Joulia pour l'acide urique.

II. — Action du charbon végétal

Nous avons opéré exactement de la même façon que pour le noir animal.

Alors qu'au bout de 3 minutes, temps réclamé par la réaction de Bailly, nous observons une magnifique coloration rose dans le tube témoin, la solution traitée par le charbon végétal, donne une coloration rose

excessivement légère, pas colorimétrable, et singulièrement masquée par un léger louche blanchâtre se produisant au bout de 6 minutes.

La rétention de l'adrénaline par le charbon végétal n'a pas été aussi complète qu'avec le noir animal, mais n'en existe pas moins.

CONCLUSIONS

I. — Les capsules surrénales des mammifères sont variables en poids, sans qu'il soit possible d'établir une relation rigoureuse entre le poids de l'animal et le poids de ses capsules.

II. — Leur teneur en adrénaline varie avec chaque espèce animale, et seules les capsules du bœuf et du cheval permettent d'obtenir des poudres opothérapiques à 10 pour 1000 de principe actif.

III. — La méthode de Bailly donne des résultats très satisfaisants avec les solutions d'adrénaline, les poudres de surrénales et les surrénales fraîches, alors que la réaction au nitrite de soude ne convient qu'aux solutions aqueuses d'adrénaline. Le perchlorure de fer ne donne pas de coloration proportionnelle à la teneur en principe actif.

IV. — L'adrénaline n'est pas totalement libre dans les surrénales. Une partie, parfois très importante, n'apparaît qu'après un séjour de 24 heures dans le vide sulfurique.

V. — Elle disparaît rapidement après la mort puisque les capsules surrénales humaines en renferment très peu ou pas du tout, lorsqu'on les prélève 30 heures après la mort. Ce fait est d'ailleurs confirmé par des expériences sur le cobaye.

VI. — La teneur en adrénaline des poudres de surrénales et des solutions d'adrénaline commerciales est loin d'être constante. Certaines poudres n'en renferment pas du tout.

VII. — Le charbon animal et le charbon végétal décolorent les solutions d'adrénaline, mais adsorbent le principe actif.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	A. LEULIER.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 9 Mars 1927

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS et LANGLOIS. — Note sur la fonction des capsules surrénales chez la grenouille. *Soc. de Biol. de Paris*, p. 292, 1891.
- La mort de la grenouille après destruction des capsules surrénales. *Soc. de Biol. de Paris*, p. 835, 1891.
- Sur les fonctions des capsules surrénales chez la grenouille. *Archives de Physiologie normale et pathologique*, Paris.
- Fonctions des capsules surrénales chez le cobaye. *Arch. de Physiologie normale et pathologique*, Paris, p. 465, 1892.
- Destruction des capsules surrénales chez le cobaye. *Soc. de Biol. de Paris*, p. 388, 1892.
- ABELOUS (J.-E.) et DELAS. — Inactivation de l'adrénaline par le formol. Présence dans le sang normal de formol en quantité suffisante pour inactiver l'adrénaline excrétée par les surrénales. *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, p. 999.
- ALEZAIS et ARNAUD. — Recherches expérimentales sur la toxicité des capsules surrénales. *Marseille Médical*, 1889, p. 667.
- Etude sur la tuberculose des capsules surrénales et de ses rapports avec la maladie d'Addison. *Revue de Médecine*, XI, pp. 283-326, Paris, 1891.
- ASTRUC. — *Traité de pharmacie galénique* (Maloine, à Paris).
- ALDRICH. — A preliminary report on the active principle of the suprarenal glands (*Am. Journ. of Physiol.*, 1901, V, 7, p. 457).

- ABEL et CRAWFORD. — On the blood pressure raising constituent of the suprarenal capsules (*Bull. of the John Hopkins Hospital*, juillet 1897).
- ADDISON. — *On the constitutional and local effects of disease of the S. B.*, London, 1855.
- BIEDL (A.). — *Innere sekretion*, 1913. Urban et Schwarzenberg, Berlin et Vienne.
- BROWN-SÉQUARD. — Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales (*C. R.* 1856, pp. 422-425 et 542).
- Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des C. S. *Archiv. générales de Médecine*, 1856.
- Recherches expérimentales sur la physiologie des C. S. *Moniteur des Hôpitaux*, Paris, 1856.
- Nouvelles recherches sur l'importance des fonctions des capsules surrénales. *Journal de Physiologie*, 1858, t. I, pp. 160-173.
- Influence de l'extrait aqueux des C. S. sur les cobayes presque mourants à la suite de l'ablation de ces organes. *Soc. de Biol. de Paris*, p. 410, 1892.
- BERGMANN. — *Dissertatio de glandulis suprarenalibus*. Göttingen, 1839.
- BERUTI et PEROSINO. — *Giornale dell' Accademia Medico-Chirurgica di Torino*, 1857.
- BERTRAND (G.). — *Préparation de l'Adrénaline* (p. 410 : Produits pharmaceutiques industriels, par P. Carré, 1909).
- BARRAL (E.). — *Précis de technique chimique*. Testut.
- BATELLI. — Préparation de l'Adrénaline. *Société de Biol. de Paris*, 31 mai 1902.
- BLUM. — *Archiv. f. die gesamte Physiol*, 1902, XC, p. 625.
- BAILLY (O.). — Applications de la réaction de Denigés, Grimberty, Leclère, à la caractérisation et au dosage de l'adrénaline dans les poudres de surrénales. *Journal de Pharm. de Belgique*, 1925, p. 108, et *Journal de Pharm. et Chim.*, 1924, II, pp. 404-405.
- BRETEAU. — Solution de novocaïne-adrénaline *Journal de Pharm. et Chim.*, 1922, p. 97.

- La stérilisation par la chaleur altère les propriétés physiologiques de certains médicaments. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1924, II, p. 297.
- BRIDEL. — Sur un procédé très simple pour empêcher la coloration des solutions de novocaïne-adrénaline. *Journal de Pharm. et Chim.*, 1924.
- CHOAY (E.). — Des extraits opothérapiques. Modes de préparation, rendements, posologie. Activités diastasiques. (Vigot frères, éditeurs).
- CARNOT. — *Opothérapie* (Baillière, Paris).
- CROLAS et MOREAU. — *Précis de pharmacie chimique* (Maloine, Paris).
- CAILLAU. — Notice sur les capsules surrénales, suivie d'un discours de Montesquieu, prononcé en 1718. *Annales de la Soc. de Méd. de Montpellier*, 1719.
- DEBUCQUET. — Solutions d'adrénaline pour injections (*Journal de Pharm. et Chim.*, 1922, I, p. 136).
- DENIGÈS. — Réaction colorée de l'adrénaline. (*Bull. de la Soc. Pharm. de Bordeaux*, 1918, p. 185).
- FABRE (R.). — Les propriétés chimiques et physiologiques des principes endocriniens. Applications à l'essai des produits organothérapiques (*Journ. de Pharm. et Chim.*, 1^{er} juillet, 16 juillet, 1^{er} août 1926).
- FACCARO. — Adrénaline naturelle et synthétique (*Journal de Belgique*, 1925, p. 109).
- FOURNEAU. — *Préparation des médicaments organiques*, p. 158 à 182.
- FÜRTH (Von). — Zur Kenntnis der brenzcatechinähnlichen Substanz der nebennieren (*Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1898, 1-2, p. 142 et XXVI, 1-2, p. 15, et 1900 XXIV, 2, p. 105).
- GRIMBERT et LECLÈRE. — *Journal de Pharm. et Chim.*, XI, p. 23, 1915. Caractérisation apomorphine.
- GILBERT et CARNOT. — Rapport au Congrès de Montpellier, avril 1898.
- GLEY (E.). — *Les grands problèmes de l'endocrinologie*. (J.-B. Baillière, Paris, 1926).
- *Quatre leçons sur les organes à sécrétion interne*, (J.-B. Baillière, 1920).

- Physiologie des surrénales et sécrétion d'adrénaline (*Revue de Médecine*, 1923, 40, p. 193).
- GLEYS (E.) et QUINQUAUD (A.). — La fonction des surrénales. Du rôle physiologique supposé de l'adrénaline (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, 1918, 17, p. 807).
- GUYOT. — Réaction colorée de l'adrénaline (*Bull. Soc. Pharm. de Bordeaux*, 1926, p. 214. — *Union pharmaceutique*, 1926, p. 100, et *Journ. Pharm. et Chim.*, 1926, p. 382).
- GRATIOLET. — Note sur les effets qui suivent l'ablation des C. S., 1856, *C. R.*, p. 468.
- HUGOUNENQ. — *Précis de chimie physiologique et pathologique* (Testut).
- HOUSSAY et MOLINELLI. — Action de la nicotine, de la cytosine, de la lobéline, de la conicine, de la pipéridine et de divers ammoniums quaternaires sur la sécrétion de l'adrénaline (*C. R. Soc. de Biol.*, 1925, 93, n° 31, p. 1125).
- Décharge adrénalinique produite par l'injection de drogues dans les surrénales (*Am. Journ. of Physiol.*, 1^{er} juin 1926, p. 184).
- HOUSSAY. — Le rôle physiologique de l'adrénaline (*La Presse Médicale*, 1925, 33, p. 233).
- HOSKINS. — The relations of the adrenal glands to the circulation of the blood (*Endocrinology*, 1917, I, p. 293).
- JOSSERAND (Ph.). — Etude physiologique de l'adrénaline (*Thèse de Doctorat en Médecine*, Paris, 1904).
- LANGLOIS (P.). — Sur les fonctions des capsules surrénales. (*Thèse pour le Doctorat ès-Sciences*, Paris, 1897).
- Physiopathologie des capsules surrénales (*Arch. de physiol. norm. et path.*, Paris 1897, p. 125).
- Des altérations fonctionnelles des C. S. (*Soc. de Biol. de Paris*, 1896, p. 942).
- Destruction des capsules chez le chien (*Arch. de physiol. norm. et pathol.*, Paris, p. 488, 1893).
- LEULIER et NOËL. — Détection histo-chimique de la cholestérine. Déc. 1926. *Bulletin d'histologie appliquée*.
- LEULIER et DÉCHANET. — Teneur en cholestérine des organes du jeune chat pendant les 5 premières semaines (*C. R. Soc. de Biol.*, XCV, p. 1369, 15 novembre 1926).

- LEULIER et GOJON (P.). — Teneur en adrénaline des glandes des différents mammifères (*C. R. Soc. de Biol.*, février 1927).
- Teneur en adrénaline des glandes de différents mammifères et des produits opothérapiques surrénaux (*Bull. Pharm. de l'Est*, mars 1927).
- LUCKSCH. — *Virchows Archiv. f. Pathologische Anatomie und Physiologie, und f. Klinische Medizin*, ch. XV.
- MANCEAU (P.). — Anesthésie générale. Variations de l'adrénaline, de la cholestérine et des lécithines dans les organes et dans le sang du cobaye, sous l'influence des anesthésiques généraux (*Thèse de Pharmacien Supérieur*, Lyon, 1925).
- LAEMMER. — *Opothérapie clinique. Organothérapie* (Masson et Cie, Paris).
- MOREL (A.). — *Précis de technique chimique*. Collection Testut.
- MOURIQUAND et LEULIER. — Sur la teneur en adrénaline des surrénales, chez le cobaye privé de vitamine C (*C. R. Soc. de Biol.*, mars 1927).
- L'adrénaline existe-t-elle à l'état totalement libre dans les capsules surrénales fraîches (*C. R. Acad. des Sciences*, 183, 1926, p. 1353).
- MAZOT (Mlle H.). — Sur divers modes de préparation des solutions de novocaïne-adrénaline (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1925, I, p. 167, et *Bull. Sc. Pharm.*, XXXI, p. 88, 94, 1924).
- POLICARD. — *Précis d'histologie* (Collection Testut).
- OLIVER et SCHAFER. — The physiological effects of extracts of the S. B. J. P. 1894, IV, et p. XI, 1895.
- RANDOIN (Mme) et MICHAUX (Mlle). — Variations comparatives de la teneur des surrénales en eau, acides gras et cholestérol, chez le cobaye normal et chez le cobaye soumis à un régime déséquilibré par absence de vitamine antiscorbutique (*C. R. Chim. Biol.*, t. 183, p. 1055, II, 1926).
- RÉGNIER (J.). — Adrénaline et capsules surrénales (*Bull. Sc. Pharmacologiques*, décembre 1925).
- RICHARD et MALMY. — Sur la préparation et la conservation des solutions d'adrénaline (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1921, I, p. 209).

- RICHAUD (A.). — Pouvoir hypertenseur comparé des adrénalines (*Bull. Sc. Pharm.*, 1923, p. 256, et *Journ. Pharm. et Chim.*, 1922, p. 81).
- SEIDELL (A.) et FINGER (F.). — Sur la proportion d'adrénaline contenue dans les glandes surrénales (*Bull. n° 100. Hygienic laboratory. U. S. Public Health Service.* d'après *Chem. and Drugg*, 3 avril 1915, p. 46).
- SARTORY (A.), SCHEFFLER et MOINSON. — Opothérapie clinique. Organothérapie (Masson, édit.).
- SERGEANT (E.). — L'insuffisance surrénale (*Presse médicale*, 1923, 31, p. 429).
- STEWART (G.-N.). — Adrenal insufficiency (*Endocrinology*, 1921, 5, p. 283).
- Adrenalectomy and the relation of the adrenal bodies to metabolism (*Physiol. Review*, 1924, 4, p. 163).
- SHARPEY SCHAFFER. — *Les glandes à sécrétion interne* (Traduction de Guy Laroche et G. Richard).
- SCHIFF. — Sopra l'estirpazione delle C. S. *L'Imparziale*, 1863, p. 234, et *Union Médicale*, 1863, p. 347.
- TAKAMINE. — The blood pressure raising principle of the suprarenal glands (*Therap. Gazette*, 15 avril 1901, p. 225).
- TOURNADE (A.) et CHABROL. — L'adrénalinémie. *Revue de Médecine*, 1923, 40, p. 222.
- Sur l'adrélinino-sécrétion que déclenche l'injection intraveineuse de nicotine ; part de l'hyperadrénalinémie dans l'apnée nicotinique (*C. R. Soc. de Biol.*, 1926, 94, pp. 1002-1004).
- TIFFENEAU. — Contrôle physiologique de l'adrénaline (*Journ. de Pharm. et Chim.*, 1922, p. 97).
- *Bulletin Général de Thérapeutique*.
- TIZZONI. — Sur la physiologie pathologique des C. S., *A. i. B.*, 1884, pp. 386-395.
- VINCENT (Sw.). Recent views as to the functions of the adrenal bodies (*Endocrinology*, 1917, 1, p. 140).
-

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos	9
Historique	11
Chapitre Premier.— Capsules surrénales. Adrénaline, son étude.....	17
Chapitre II.— Sous quel état l'adrénaline se trouve-t-elle dans les surrénales fraîches. Théories de la sécrétion. Impossibilité de lui attribuer toute l'activité physiologique des surrénales .	47
Chapitre III.— Préparation des poudres de surrénales. Leurs caractères, leur dosage	57
Chapitre IV.— Préparation des solutions d'adrénaline. Les différentes formules	71
Chapitre V.— Travaux personnels	81
Observations	105
Conclusions	119
Bibliographie.	121
